

РАДИАЦИОННАЯ
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 167:61:573.01

**КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
ДИСЦИПЛИНАХ: ИСТОРИЯ, СУЩНОСТЬ И РАДИАЦИОННЫЙ АСПЕКТ.
СООБЩЕНИЕ 2. ПОСТУЛАТЫ ГЕНЛЕ–КОХА И КРИТЕРИИ
ПРИЧИННОСТИ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОЛОГИЙ ДО ХИЛЛА**

© 2019 г. А. Н. Котеров*

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

**E-mail: govorilga@inbox.ru*

Поступила в редакцию 09.12.2017 г.

Сообщение 2 обзора из трех частей посвящено становлению в ранний период эпидемиологических критериев причинности эффекта от воздействия. Рассмотрены постулаты Генле–Коха (1877–1893) для инфекционных патологий и обнаружено, что, несмотря на их ограничения и неполноту, на что указывается в течение более чем 100 лет, эти постулаты продолжают использоваться в той или иной модификации до настоящего времени. Показано, что в 1950-х годах некоторые принципы Генле–Коха послужили прототипом для разработки критериев причинности хронических патологий, в особенности для доказательства связи между курением и раком легкого, актуальным в тот период (Yerushalmy J., Palmer C.E., 1959). Приведены данные по разработке принципов установления причинной обусловленности неинфекционных и хронических патологий в период 1950-е – ранние 1960-е годы, т.е. до наиболее известной программной работы Hill A.V., 1965, которая в большинстве случаев рассматривается как пионерская. Обнаружено, что среди девяти критериев Хилла (сила ассоциации, постоянство ассоциации, специфичность, временной характер, биологический градиент, биологическое правдоподобие, согласованность, эксперимент и аналогия) этому автору принадлежит только последний, который используется мало. Все остальные принципы, часто в буквальном соответствии, хотя и не в едином комплексе, можно найти в публикациях более ранних исследователей (Dorn H.F., 1953; Hammond E.C., 1955; Sartwell P.E., 1955; Wynder E.L., 1956; Lilienfeld A.M., 1957; Yerushalmy J., Palmer C.E., 1959; Lilienfeld A.M., 1959; Sartwell P.E., 1960; Wynder E.L., Day E., 1961; Bollet A.J., 1964 и доклад Главного врача (Surgeon General) США о последствиях курения от 1964 г.). На основе исторических обзоров (Susser M., 1991 и Blackburn H., Labarthe D., 2012) обсуждается вопрос о несоблюдении авторских приоритетов, выразившийся в том, что ни в публикации А.В. Хилл от 1965 г., ни в докладе Главного врача от 1964 г., не упоминаются никакие предшественники, а сохранившиеся объяснения этому не выдерживают критики. Проанализирована проблема использования критериев причинности для доказательства истинности ассоциаций в радиационной эпидемиологии раннего периода. В документах НКДАР ООН (1958–2017) не было обнаружено даже упоминаний на эту тему вплоть до сообщений НКДАР-1994, НКДАР-2006 (издано в 2008 г.) и двух сообщений НКДАР-2012 (изданных в 2014 г. и 2015 г.). Поиски подобного рода в других ранних источниках, связанных с воздействием лучевого фактора, также были безуспешными. Сообщение 2 является преамбулой перед углубленным рассмотрением сути, ограничений, использования и распространности критериев, приписываемых А.В. Хилл, а также критериев М. Susser и постулатов причинности А.С. Evans в области медико-биологических дисциплин нерадиационного и радиационного профиля.

Ключевые слова: критерии причинности, постулаты Генле–Коха, критерии причинности хронических патологий раннего периода, критерии Хилла

DOI: 10.1134/S0869803119040052

В представленном обзоре, состоящем из трех частей, рассмотрены основные идеи и положения (сформировавшиеся и сформулированные за более чем столетие) в рамках проблемы установления причинности медико-биологических эффектов от воздействий, в том числе в радиационном аспекте. Информационная актуальность работы

обусловлена, во-первых, относительно малой распространенностью соответствующих представлений и методологий в практике отечественных естественнонаучных дисциплин (см. в Сообщении 1 [1]), и, во-вторых, слабым использованием давно известных критериев причинности в направлениях, связанных с воздействием радиа-

ционного фактора (радиобиология, радиационная медицина, радиационная эпидемиология и т.д.; уже во всем мире). Знание и последующее применение указанных подходов позволяет делать выводы о причинности не из общих, нередко стихийно сформировавшихся, обыденно-научных представлений о доказательности, и не только на основе субъективного мнения экспертов или консенсусов из таких мнений ряда экспертов, а на основе объективных научных данных, рассмотренных с позиции в том числе доказательной медицины [2–5]¹ (верхними символами обозначены номера примечаний, список которых идет после основного текста).

Проблема причинности широка, и ее освещение требует ответа на вопросы в рамках следующих направлений:

1. Философские обоснования причинности эффектов от воздействий как всеобщая основа медико-биологических подходов к доказательности.

2. Концептуальные категории определения причин и причинности для эффектов и патологий различного типа (детерминированных и стохастических).

3. Обоснование недостаточности только стандартных статистических подходов при доказательстве связи между причиной и следствием, воздействием и эффектом.

4. Исторические и логические этапы разработки постулатов, канонов, правил, критериев, руководящих принципов, положений и признаков оценки истинности ассоциаций между медико-биологическими эффектами и воздействиями².

5. Конкретные комплексы критериев (и пр.) причинности, предложенные разными авторами; степень их необходимости, применимости и специфичности.

6. Использование критериев причинности в различных медико-биологических дисциплинах и в положениях официальных международных (а также имеющих международный авторитет) организаций науки, здравоохранения и защиты населения от неблагоприятных воздействий.

7. Выводы о наиболее полных, адекватных и предпочтительных комплексах критериев, в частности, для доказательности причинности радиационных эффектов.

В Сообщении 1 [1] была рассмотрена общая концепция, обусловившая постановку проблемы, известные философские и научные определения причин и причинности (пять категорий³), научные и социальные цели таких исследований, а также приводились примеры ложных ассоциаций, обусловленных эффектом вмешивающихся (confound) факторов для нелучевых и лучевых воздействий. То есть в Сообщении [1] были пред-

ставлены первые три пункта из перечисленных выше.

В настоящем сообщении приведена информация в рамках четвертого и, отчасти, пятого пунктов. Материал большой; еще раз повторим, вслед за Сообщением 1 [1], точно отражающую ситуацию оценку из [22]: “эти руководящие принципы породили талмудическую литературу по их природе, логике и применению”⁴. Работа [22] увидела свет в 2000 г.; за прошедшее время, понятно, источников по теме стало еще больше.

ПОСТУЛАТЫ ПРИЧИННОСТИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОЛОГИЙ ГЕНЛЕ–КОХА

Это исторически первые медико-биологические принципы (исходно названные “постулатами”) установления причинности инфекционных патологий рассматриваются во всех источниках по эпидемиологии и медицине (на русском языке см., к примеру, в [18, 23–25]). Хотя в радиационном аспекте данные принципы мало актуальны (не считая, теоретически, антибактериальной составляющей терапии лучевого синдрома [26]), тем не менее, важно, что в течение более чем 100 лет они в той или иной степени использовались в качестве “check-points” при оценках связи инфекционного агента с заболеванием. А также, главное для нас, послужили базой для последующих концепций причинности хронических и неинфекционных патологий в конце 1950-х годов [8, 16, 27, 28] (подробнее ниже).

В 1840 г. Якоб Генле (Friedrich Gustav Jakob Henle; 1809–1885; патологоанатом и физиолог; Германия) сформулировал концепции причинности патологий, которые могут вызываться микробами [8, 15, 18, 23–25, 27–30]⁵. Эти положения стали особенно актуальны к концу XIX века, когда от больных инфекционными заболеваниями выделяли множество микроорганизмов разных видов, каждый из которых мог рассматриваться как возможная причина патологии. Поэтому возникла необходимость в неких принципах, которые позволяли бы отделить причинный патогенный агент от других бактерий, всегда присутствующих у людей и экспериментальных животных [18].

Концепции Я. Генле развивались, дополнялись и модифицировались в 1877, 1882 и 1893 г. его учеником Робертом Кохом (Heinrich Hermann Robert Koch; 1843–1910; микробиолог, Германия). Исходная “триада Коха” формулировалась следующим образом (презентация 1890 г. [8, 27, 29–31]; русскоязычное представление по [18]):

1. Микроорганизм всегда обнаруживается у лиц с изучаемой болезнью.

2. Микроорганизм не обнаруживается у других лиц.

3. Микроорганизм, выделенный из материалов, полученных от больных, и культивировавшийся в лабораторных условиях, вызывает болезнь в эксперименте.

В этой триаде первый элемент отражает необходимую причину, а последний – достаточную причину [18].

В современном виде, согласно, например [4, 14, 15, 23, 32], “постулаты Генле–Коха” имеют более расширенный, до четырех пунктов, вид (аутентичный русский перевод из [23])⁶:

1. Микроорганизм должен быть обнаружен в каждом случае заболевания.

2. Микроорганизм должен быть выделен и выращен в виде чистой культуры.

3. Микроорганизм должен вызывать специфическое заболевание при введении животному.

4. Микроорганизм должен быть затем выделен у животного и идентифицирован.

(Некоторые авторы [33] обнаруживают аналогии перечисленных четырех постулатов с канонами причинности философа Дж.С. Милля [9], но это выглядит все же несколько надуманным⁷.)

В 1890 г. Р. Кох показал, что ряд инфекционных агентов человека, способных заражать и животных, полностью подпадают под его триаду (сибирская язва, туберкулез, рожа, столбняк и др.). Но имелось и множество бактерий, которые, хотя и не соответствовали всем критериям, все же представлялись связанными с причинностью тех или иных заболеваний (брюшной тиф, дифтерия, проказа, лихорадка, холера и т.п., возбудители которых животных не заражают). Еще одной проблемой была невозможность роста многих предполагаемых патогенов человека в лаборатории (малярия, проказа) [8, 31].

Таким образом, даже в то время, когда они были разработаны, постулаты Генле–Коха никогда не являлись не только “постулатами”, но даже не рекомендовались в качестве жестких критериев причинности. Сам Р. Кох подозревал (felt [8]), что выполнение первых двух критериев может быть достаточным доказательством причинности. Но и здесь обнаружилась неабсолютность: второй постулат, т.е. “постулат специфичности”, по смыслу заключающийся в том, что микроорганизм не выявляется ни при каком другом заболевании как случайный и непатогенный, осложнился после того, как были обнаружены бессимптомные инфекции (дизентерия, холера и пр.) [8, 31].

Проходили десятилетия, и ситуация с постулатами причинности инфекционных патологий продолжала усложняться. Были открыты вирусы (которых невозможно вырастить на безжизненной среде), а также синергизм нескольких микроорганизмов в индукции заболевания. Кроме того, было установлено, что вместо идентификации са-

мого вирулентного организма достаточно выявить антитела к нему и пр. Затем обнаружилось, что, несмотря на любые сколь угодно скрупулезные исследования, никакой возбудитель не может быть идентифицирован у 25–50% больных острым респираторным синдромом, у порядка 75% пациентов с острыми лихорадочными синдромами с участием ЦНС или в большинстве случаев общего острого гастроэнтерита. Это усложнило установление причинности; реальным оказалось только заявление, что такой-то инфекционный агент был *одной из причин* данного синдрома органов дыхания, желудочно-кишечного тракта или ЦНС и что его причинно-следственная связь с патологией может проявляться только в определенные годы или месяцы года, или в определенных возрастных группах, или только у военного персонала и т.д. [8].

Все это связано с мультифакториальной причинностью многих даже инфекционных патологий [7, 8, 14–18, 20–24, 31–35] (см., в частности, про “пирог причинности” К. Rothman в Сообщении 1 [1]).

В результате методологии определения каузальности инфекционных заболеваний постоянно модифицировались, усложнялись и даже пересматривались⁸. Согласно опубликованной 42 года назад работе одного из основателей современных критериев причинности Альфреда Эванса (Alfred Spring Evans; 1917–1996; США) [8], сами постулаты Генле–Коха, хоть и являются “полезной исторической точкой отсчета”, ныне устарели, не соответствуют современным данным и их использование должно быть прекращено (в том смысле, что если нет подтверждения на основе названных постулатов, то это никак не отменяет возможную причинную связь патологии с возбудителем).

Спустя 15 лет, в 1991 г., А.С. Evans в аналогичной статье изложил, судя по всему, полный перечень оснований, ограничивающих использование постулатов причинности Генле–Коха [31]:

1. Не применимы ко всем патогенным бактериям [а только к некоторым].

2. Не могут применяться к вирусам, грибкам, паразитам.

3. Не включают следующие концепции:

а) бессимптомное носительство;

б) биологический спектр заболевания;

в) эпидемиологические элементы причинности [т.е. вероятностную причинность заболеваний. См. в [1] и прим. 3 здесь.];

г) иммунологические элементы причинности;

д) предотвращение заболевания путем устранения предполагаемой причины как элемента причинности. [Контрафактическая причинность. См. в [1] и прим. 3 здесь.];

е) множественную причинность. [Компонентные, необходимые и достаточные причины. См. в [1] и прим. 3 здесь.];

ж) тот факт, что один и тот же синдром может иметь различные причины при разных условиях;

з) реактивацию латентных агентов как причину заболевания;

и) иммунологические процессы как причину заболевания.

Но, несмотря на все декларации в течение более чем 100 лет о недостатках и даже их некорректности, постулаты Генле–Коха проявляют элементы бессмертия. Использование их в той или иной модификации, но всегда с упоминанием Р. Коха, никак не прекращается (при этом имя Я. Генле уже нередко опускается; см. [31] и источники ниже). Нам известны следующие соответствующие публикации (см. также подборку в [34]):

- “Молекулярные постулаты Коха” (1988–2007) [35–39].
- Уровень холестерина и сердечно-сосудистые патологии (1992) [40].
- Этиология заболевания, обусловленного вирусом SARS (2003) [41].
- Инфекционность прионов (2006) [42].
- Хронические заболевания почек (2008) [43].
- Культивирование *Helicobacter pilory* (2018) [44].

Видно, что до совсем недавних лет правила [Генле]–Коха пытаются использовать даже для неинфекционных патологий и состояний. В работе С. Gradmann, 2014 [45] под названием “Дух научной строгости (rigour): постулаты Коха в медицине двадцатого века” обсуждается этот вопрос и в перспективе 21-го века. В конце сказано: “Продолжающаяся непоколебимая популярность нечетких постулатов Роберта Коха напоминает нам, что это мировоззрение [“бактериологическое”] все еще доминирует в сегодняшней медицине”⁹.

Однако, как было упомянуто нами ранее [1], в медико-биологических источниках настоящего времени для неинфекционных патологий доминирует комплекс из девяти критериев причинной обусловленности, приписываемых английскому статистику Остину Бредфорду Хиллу (Austin Bradford Hill; 1897–1991), которые были им опубликованы в 1965 г. [17]. Такая картина наблюдается для энциклопедий и учебных пособий [14, 15, 23, 32, 46, 47], для публикаций [48–52] (и многие другие) и для документов международных организаций [53–57] (подробные сводки запланированы в Сообщении 3). Обычно при изложении критериев причинности переходят, скажем так, “от Коха 19-го века сразу к Хиллу 1965 г.”. Редко указывается, преимущественно в специальной литературе исторического плана [8, 58–62], в соответствующих фрагментах обзоров [16, 63–66]

или в иных источниках [34, 35, 67] (и др.; относительно мало), что, во-первых, основная часть названных критериев была разработана еще в 1950-х годах иными авторами, и, во-вторых (совсем редко [16, 62]¹⁰), – что А.В. Hill практически не добавил от себя ничего существенного, к тому же не упомянув в [17] никаких своих предшественников.

ПОДХОДЫ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ПРИЧИННОЙ СВЯЗИ ДЛЯ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ПАТОЛОГИЙ ДО ХИЛЛА

Исторические и эпидемиологические предпосылки

Эпидемиология в ее современном виде¹¹ начала развиваться после Второй мировой войны. Согласно ведущему исследователю причинности, Мервину Сассеру (Mervin Wilfred Susser; 1921–2014; США), Вторая Мировая война – это “удобный водораздел” (convenient watershed) для отделения эпидемиологии преимущественно инфекционных заболеваний от эпидемиологии неинфекционных и хронических патологий [69]. То есть – отделение от эпидемиологии “частоты” и “вероятности” эффекта в популяции (см. в [1]). Положение об указанной временной вехе повторяют и другие авторы [18, 70, 71], в том числе для эпидемиологии в Японии [72].

Наибольшее значение в период после Второй Мировой войны, когда в целом с инфекционными заболеваниями было покончено, стали иметь рак [18, 58, 69] и сердечно-сосудистые патологии [18, 58, 69, 72], которые, как отмечается в [18], приобрели характер эпидемий (иногда называется также язва желудка [18, 69], но, учитывая все же инфекционную этиологию этого заболевания [18], данное причисление не совсем точно). К началу 1950-х годов на первое место среди злокачественных новообразований вышла смертность от рака легкого [73]. Именно исследование связи между курением и раком легкого, а также, в меньшей степени, между сердечно-сосудистыми заболеваниями и диетой и положило начало разработке принципов/критериев доказательства причинной связи между воздействием и хронической патологией.

Курение и рак легкого

Задачей здесь не является подробный обзор на тему (таких работ масса; многие ссылки ниже), но в истории установления причинности эффектов этот пример чрезвычайно сильной каузальности настолько нагляден, а ее отрицание некоторыми исследователями настолько парадоксально, что представляется уместным привести сначала краткую информацию об основных этапах получения доказательств и их оспаривания. Материал должен послужить иллюстрацией объективных и

субъективных трудностей, с которыми сталкиваются при настоящих, научных подтверждениях причинной обусловленности в отсутствии прямого эксперимента.

Рак легкого был идентифицирован, судя по симптомам, у горняков Германии и Чехии еще в начале 15-го века (“горная болезнь” – вероятная причина смерти порядка 50% рудокопов; радон) [73]. Однако, несмотря на столетия курения и использования табака в ином виде, к концу 19-го – началу 20-го веков рак легкого являлся очень редким заболеванием [74, 75], составляя, согласно [75], всего 10–15% от всех раков (к 1900 г. в США было описано всего около 140 случаев [74, 75])¹². Полностью объяснить это несовершенством диагностики (когда данное заболевание могли отнести к туберкулезу или пневмонии [76]) нельзя, и с позиции наших знаний о распространении табака со времен Колумба редкость названной патологии представляется, на первый взгляд, странной. Но дело оказывается в том, что курение трубки и сигар в плане риска рака легкого и вообще смертности от всех причин несоизмеримо менее значимо (в разы – в десятки раз) сравнительно с курением сигарет [78–81], получивших некое распространение только с Крымской войны [74]. В 1880-х годах была запатентована и усовершенствована крутящая сигареты машина [82], и с этих пор их употребление резко пошло вверх, заместив в конце 19-го века сигары [74]. Особенно массовое распространение сигареты начали получать в годы Первой Мировой войны [74, 82]; в течение двух мировых войн 20-го века солдаты на фронтах бесплатно снабжались ими [82].

Хотя рак губы связали с курением трубки еще в 1795 г. [74], табак как причина опухолей легких даже не подозревался вплоть до конца 19-го века (в 1898 г. предположили только, что за учащение рака легкого у работников табачной промышленности отвечает не курение, а табачная пыль) [74, 76]¹³. Однако уже в 1912 г. I. Adler (США) собрал 374 случая карциномы легкого. В своем обзоре (первом по раку легкого) он тоже указал на редкость данной патологии, но отметил ее учащение и связал его со злоупотреблением табаком и алкоголем, хотя и оговорив, что мнение – не окончательно [76, 83].

В 1920-х – 1930-х годах, когда рост названного новообразования неуклонно и круто продолжился, среди вероятных причин назывались гудрон с новых шоссе [76, 84], промышленное и иное загрязнение воздуха, недавняя пандемия испанки, возможное воздействие отравляющих газов в Первую Мировую войну [75], выхлопы автомобилей [84], а также радиация (вероятно, за счет распространения рентгеноскопии) и радон [73]. В это же время в ряде стран предположили, что важным фактором может быть и курение; был

проделан ряд опытов с канцерогенным воздействием табачной смолы на кожу кроликов (см. обзоры [74, 83]). В 1935 г. F. Lickint (Германия) опубликовал результаты синтетического исследования всех источников (экспериментальных, клинических и патологоанатомических), объемом порядка 800 стр., которые могли бы свидетельствовать об ассоциации между курением и раком легкого [84]. Как указано в [84], этот труд снял у его автора всякие сомнения в названной причинности¹⁴.

Наконец, в Германии в 1939 г. и 1943 г. были проделаны эпидемиологические исследования типа “случай–контроль” (хотя еще и несовершенные методически), также продемонстрировавшие связь между курением табака и раком легкого (см. в [74, 76, 78, 79, 82, 84])¹⁵. Затем, к началу 1950-х годов, ретроспективные исследования методом “случай–контроль” были проведены в США, Нидерландах и Великобритании (см. в [76, 78])¹⁶.

Но это все были ретроспективные работы, методика которых базируется, в основном, на опросах [15, 18, 23]. Они могли характеризоваться рядом субъективных уклонов, среди которых главной оказывалась “систематическая ошибка воспоминания” [18] (или “ошибка памяти” [15]; recall bias) [76]. В связи с этим было проведено проспективное когортное исследование английских врачей, которых предварительно анкетировали относительно привычек курения (ответили порядка 40000 человек), а затем прослеживали за их здоровьем (Doll R., Hill A.V., 1954; 1956 [92, 93]). Выявилась четкая зависимость между частотой смертности от рака легкого и дозой агента (по количеству выкуриваемых сигарет), а также – увеличение показателя в 40 раз для выкуривающих от 25 и более сигарет в день по сравнению с некурящими. В 1954 г. появились данные другого проспективного исследования, на порядка 188000 жителей США [94]. Результаты оказались сходными.

В целом к началу 1960-х годов в разных странах было проделано 29 ретроспективных и семь проспективных исследований названной направленности, и во всех, помимо прочего, была продемонстрирована очень сильная ассоциация между курением сигарет и раком легкого [78]. Было получено и дальнейшее экспериментальное подтверждение канцерогенного действия табачной смолы в опытах на животных и *in vitro* [74, 76, 78]¹⁷.

Казалось бы, все сомнения отпали. Если посмотреть на данные оригинальных исследований 1950-х годов (к примеру, наиболее цитируемых [79, 91–93]; см. также подборку в [78]), то чрезвычайно величина эффекта, четкие зависимости от дозы и отсутствие иных внятных объяснений учащению рака легкого у курящих сигареты и в урбанистической зоне, и на селе, делали выводы как

бы однозначными даже без использования статистических тестов¹⁸. И в 1956–1960 гг. ряд ведущих национальных организаций и министерств здравоохранения (Нидерланды, Англия, США, Канада, Норвегия, Швеция, Финляндия, Дания), а также Институт рака США и ВОЗ официально сообщили, что курение сигарет является причиной рака легкого [74, 76]. Но наиболее весомой исторической вехой, упоминаемой практически во всех источниках по причинности эффектов¹⁹, оказался программный доклад Surgeon General (Главного врача [18]) Министерства здравоохранения США, Luther Terry, с сопутствующим документом 1964 г. на 387 стр. о последствиях курения, в котором накопленные к этому году данные были детально проанализированы [78]²⁰.

Однако какие бы строгие и многократно воспроизводимые ассоциации не были бы получены, формально “ассоциация не означает обязательную каузацию” (парафраз [17]). Это со множеством примеров ложных ассоциаций (типа между потреблением мороженого и смертностью от утопления) было рассмотрено нами в Сообщении 1 [1]. А здесь нам придется разобрать пример субъективизма в науке, обусловленного, судя по всему, личностными установками ряда известных авторов (про критику опоры только на авторитеты и экспертов, вкупе с отрицанием “консенсусной науки”, см. в [1]). Некоторые наиболее известные статистики, онкологи, генетики и основатели целых направлений отрицали причинность ассоциации между курением и раком легкого после всех названных выше исследований, публикаций и заявлений.

Наиболее парадоксальным является пример с Р. Фишером (Ronald Aylmer Fisher; 1890–1962; Англия) – одним из двух-трех основателей экспериментальной и описательной статистики как таковой²¹ (*F*-критерий; уровень значимости $p = 0.05$; ANOVA и др.), а также рандомизированных контролируемых исследований [65, 88, 89]. Вышедший в 1957 г. в отставку [89] Р. Фишер занялся иными делами. Чтобы опровергнуть причинную связь между курением и раком легкого, он придумывал умозрительные и странные гипотезы, которые и публиковал неоднократно в конце 1950-х годов, в половине случаев – в “Nature” [96–99]. В 1959 г. он оформил эти свои работы в виде сборника [100]. Основной контргипотезой Р. Фишера была “обратная причинность” (смысл и примеры см. в [1]) – якобы наличие исходной склонности к курению именно у тех, у кого имелись предпосылки для развития патологий легких, в том числе рака; предполагалось, что они курили, чтобы устранить дискомфорт от исходно предракowego состояния. Назывался и такой вмешивающийся фактор (“конфаундер”; см. в [1]), как генетическая предрасположенность одновременно и к ра-

ку, и к курению [96–100]. В последнем случае Р. Фишер не ограничился только гипотезой, а провел исследование на близнецах [98, 99]. Полемизируя с работами R. Doll, A. V. Hill, показавшими ассоциацию курения и рака легкого [79, 91–93], Р. Фишер находил в них ряд второстепенных моментов, на которых и останавливался весьма упорно: вероятность эффекта скрининга при рентгенодиагностике рака, неоднозначность связи эффекта с глубиной затяжки в первых исследованиях (в последующем все разъяснилось [74, 78]), возможность влияния в сигаретах жженой бумаги, а не табака, недоучет воздействия окружающей среды и “странный” факт меньшего учащения рака легкого у женщин, в то время как в этот период женщины прибавляли в курении намного больше мужчин [74, 97]²².

Короче, куривший трубку Р. Фишер (соответствующая фотография широко известна [65, 89]) остался неубежденным десятками исследований по всему миру до самой своей смерти [88, 89]²³.

Вторым ярким “диссидентом” может быть назван Дж. Берксон (Joseph Berkson; 1899–1982; США), исследователь в области медицины, эпидемиологии и статистики, создатель известной модели регрессионного анализа и концепции так называемой “ошибки Берксона” в эпидемиологии [65, 89, 102, 103], т.е. субъективного уклона при отборе (berkson bias) [15, 18]. Дж. Берксон находил этот уклон и в исследованиях связи между курением и эффектами на здоровье [65, 89, 102, 103]. Он в принципе считал, что статистики, а не медики, не могут судить о причинности рака (“рак – это биологическая, а не статистическая проблема” [65, 103]) и отчасти разделял взгляды Р. Фишера об “обратной причинности” [65, 102, 103]. Кроме того, в качестве возможных объяснений “ложности” ассоциаций у Дж. Берксона фигурировали также генетические предпосылки (“конституционный базис”) и предположение, что привычка к курению ускоряет старение со всеми его последствиями [102]. Опубликовав, подобно Р. Фишеру, ряд критических статей об ассоциации между курением и патологиями [104–107], Дж. Берксон не признал причинности этой связи даже после доклада Главного врача США от 1964 г. [78], причем его отрицающее выступление попало в то время в журнал “Life” [108]. Найти информацию о том, курил ли сам Дж. Берксон, нам нигде не удалось, равно как и данные обратного характера.

Третьим представляется уместным упомянуть Е. Неймана (Jerzy Neyman; 1894–1981; Польша, США) – известного математика и статистика, члена Академии наук США. Он также сомневался в обоснованности причинной связи между курением и раком легкого [88, 89], хотя, согласно [88], “по мере накопления доказательств изменил свое

мнение”. Найти где-либо сведения о личном курении Е. Неймана также не удалось.

Далее идут два куривших президента Онкологического общества США (American Cancer Society). Первый, Ч. Камерон (Charles S. Cameron; 1908–1998), был скептиком в 1940-х и 1950-х годах [89], но после доклада 1964 г. [78] все же признал его научную правоту [76]. В Интернете помещено фото группового, так сказать, курения трех специалистов по канцерогенезу (для двоих – конкретно эффектов курения), среди которых имеется и Ч. Камерон (1954 г.) [109].

Другой исследователь, тоже определенное время исполнявший обязанности президента Онкологического общества США, К. Литтл (Clarence Cook Little; 1888–1971), был ведущим генетиком того времени, выведившим линии инбредных мышей для экспериментальной онкологии. К. Литтл полностью отрицал связь между курением и раком легкого, получая на опровержение этого положения гранты от табачной промышленности. Являлся председателем так называемого “Научного консультативного совета” Комитета по промышленным исследованиям табака (комитет был сформирован табачными концернами для противодействия доказательствам вреда курения). Этот автор отрицал факт причинной связи между раком легкого и курением до конца жизни [110–112]. В 1955 г. он выступил на шоу, где однозначно высказывал такие взгляды [111, 112]. Сам С.С. Little курил, а именно трубку, на что есть фото в статье [110].

Наш список замыкает последняя фигура, имеющая, вероятно, не меньшую мировую славу, чем первая – Г. Селье (Hans Selye (1907–1982; Австро-Венгрия – Канада). Всемирно известный основоположник учения о стрессе, эндокринолог, патофизиолог, директор Института экспериментальной медицины и хирургии (с 1976 г. Международный институт стресса) в Монреале. Получал обширное финансирование от табачной промышленности для исследований эффектов стресса, которые использовались в судебных процессах как аргументы против причинно-следственной связи между курением, с одной стороны, и ишемической болезнью сердца, а также заболеваниями раком, с другой стороны. Г. Селье указывал, что стрессу можно противодействовать другими стимулами, к примеру, “отклонением” (deviation), причем курение им рассматривалось как благоприятствующая форма подобного отклонения (снямая стресс) [113]. Нами также обнаружена фотография курящего Г. Селье, и опять – трубку [114].

Заметим, что минимум четверо из шести перечисленных нами исследователей-“диссидентов” курили, причем трое – трубку. Как сказано выше, для этого типа курения степень учащения рака

легкого невелика [78–81], что было известно уже в начале 1950-х годов [79, 90–94]. Но со всем своим авторитетом Р. Фишер, К. Литтл и Г. Селье отрицали для других людей причинную связь рака легкого и курения именно *сигарет*, учащающих указанную патологию в десятки раз [74, 78, 79, 81, 90–94]. Как говорится, “без комментариев”. Хотя данный факт свидетельствует о прямо жизненной необходимости в неких стандартизированных критериях оценки причинной обусловленности для медико-биологических эффектов, чтобы отходить от мнений авторитетов.

Сердечно-сосудистые патологии

Началом дискуссии по поиску критериев причинности сердечно-сосудистых патологий, согласно известных нам источников [8, 27, 62], называется 1953 г. (по крайней мере “на Североамериканской стороне” [62]). В этот год физиолог А. Кейс (Ancel Keys) представил в Миннесоте лекцию (позднее опубликованную [115]), где изложил гипотезу о связи между содержанием жиров в диете и смертностью от коронарной болезни сердца, обусловленной атеросклерозом и повышенным уровнем холестерина в крови. В качестве одного из аргументов была представлена кривая ассоциации между потреблением жиров в диете и показателем смертности от сердечных заболеваний для шести стран [115]. Упрощенную и еще более однозначную по выводам модификацию этой кривой А. Keys привел затем на совещании экспертов ВОЗ по атеросклерозу в Женеве в 1955 г. Но там ему сразу указали на недостаточность подобного “доказательства”. Двое американских специалистов (уполномоченный органов здравоохранения Herman Hilleboe и профессор статистики Jacob Yerushalmy), вернувшись в США, проверили выводы А. Keys, расширив число стран и показателей, и не получили полного подтверждения [27, 62, 116]. Позднее, как сказано в [62], они стали использовать кривую от А. Keys как иллюстрацию субъективного уклона, ложной ассоциации и неверного эпидемиологического вывода (вроде упомянутой нами выше связи между потреблением мороженого и смертностью от утопления [1]). Указывалось, что ассоциация значительно сократилась, когда были взяты достоверные данные не для шести, а для 22 стран, что такая же связь с сердечными заболеваниями выявилась для потребления не только жиров, но и белков, а также между жирами в диете и совсем иными патологиями [27, 116]²⁴.

Ситуация вокруг “экологических кривых Кейса” (так они тогда назывались), вкуче с дискуссией о связи курение–рак легкого, и дали начало разработке методологий для интерпретации ассоциаций, выявленных в описательных эпидемиологических исследованиях [62].

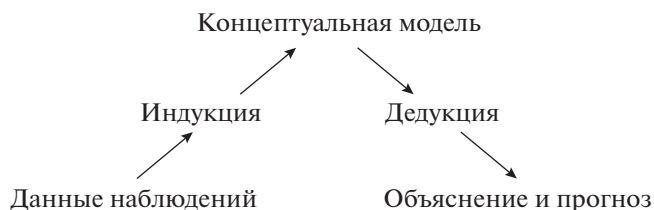


Рис. 1. Схема логических индуктивно-дедуктивных путей установления причинности медико-биологических эффектов (по [127]).

Fig. 1. The scheme of logical inductive-deductive pathways to establish the causality of biomedical effects (according to [127]).

Источники разных периодов по причинности эффектов

Согласно публикациям некоторых исследователей, “до Хилла”, т.е. до 1965 г., ряд авторов внесли вклад в разработку критериев причинности. Так, в обзоре D.L. Weed, 1988 [64] есть сведения о “предшественниках” (predecessors; пять ссылок; 1959–1964 гг.), “преемниках” (successors; 19 ссылок; 1966–1984 гг.) и о тех, кто “недавно использовал” названную разработку (implementation; шесть ссылок; 1982–1983 гг.).

В информативной лекции В. Clarke по философии медицины [34] (в виде схем – отчасти и в соответствующей его презентации [35]), непосредственно после упоминания доклада Главного врача США о причинно-связанных с курением патологиях (1964) [78], сказано следующее:

“Можно найти... много других примеров подобных мультифакториальных причинных схем (Dorn, 1953; Hammond, 1955; Yerushalmy and Palmer, 1959; Sartwell, 1960; Wynder, 1966; Yerushalmy 1966; Cassel 1976), хотя [схема] Хилла была и остается наиболее цитируемой и используемой” (“...although Hill was, and remains, by far the most widely cited and applied”).

Нами были проанализированы все источники “до Хилла”, названные в [34, 35, 64]. Они рассматриваются ниже. Среди прочих приведенных в [34, 35, 64] работ более позднего периода некоторые не имели отношения к вопросу²⁵. Исследования, упомянутые в [64] как “преемники Хилла” (1966–1984 гг.), таковыми могут быть названы только в случае авторства M.W. Susser [68, 122] и A.S. Evans [8, 13], с их собственными дополненными комплексами критериев причинности (намечено рассмотреть в Сообщении 3). Остальные более десятка источников из [64] представляют, по всем признакам, обсуждение и анализ ранее предложенных разработок. Забегая вперед и, при этом, частично повторяя В. Clarke [34], скажем, что никакие иные комплексы критериев причинности для неинфекционных и хронических патологий, кроме критериев Хилла, критериев Сассера и

критериев Эванса, как не были известны ранее сколь-нибудь широко, так нигде и не упоминаются, тем более сейчас. Таким образом, представленный нами ниже материал применительно к теме настоящего раздела, по всем признакам, достаточно полный.

Самый значительный вклад в историю вопроса о приоритетах при установлении критериев причинности, среди известных нам источников, внесли работы Lower G.M., Kanarek M.S., 1983 [58], Susser M., 1991 [16] и Blackburn H., Labarthe D., 2012 [62].

Прежде чем переходить к подходам по установлению причинной связи, предложенным до формулировок Хилла в 1965 г. [17], нам придется кратко, опять забегая вперед, перечислить последние (основной их анализ и обсуждение намечено представить в Сообщении 3). Иначе окажется непонятным, какие именно пункты увидели свет “до Хилла”.

В табл. 1 приведены девять критериев Хилла (Бредфорда-Хилла²⁶), в аутентичных исходной публикации [17] порядке и англоязычной формулировке, пояснения – из [14], перевод наш²⁷. Сопоставление с правилами Д. Юма – из [60, 63], перевод правил – из [10].

Получается так (табл. 1), что для минимум шести критериев из девяти имелся предшественник, приоритет которого, если брать весь комплекс, невозможно поколебать. Это философ Д. Юм (хотя в А. Mogabia, 2013 [126] и разбираются некоторые концептуальные отличия по выводам из правил Юма и критериев Хилла). В целом приведенные эпидемиологические критерии лежат в области индуктивно-дедуктивной логики [16, 20, 63, 64, 126, 127] (рисунок 1), разработанной рядом философов столетия назад (Ф. Бэкон, Дж. Локк, Дж. С. Милль и др.; подробнее см. в [1]).

Публикация Н.Ф. Дорн от 1953 г.: критерии “Временной характер” и “Биологический градиент”

В обзоре Н. Blackburn, D. Labarthe, 2012 [62] приведена хронологическая сводка поэтапных вкладов различных авторов в создание критериев причинности. Первой названа публикация А.В. Hill, 1953 [128], которая называется “Наблюдение и эксперимент”. Последней – тоже работа Хилла, та самая от 1965 г., с комплексом критериев причинности [17]. Вероятно, статья этого автора от 1953 г. [128] была включена в список для того, чтобы как-то оправдать его сомнительный приоритет при формулировании критериев причинности. Поскольку в оригинале этой работы нет ничего на данную тему²⁸.

Нами были проанализированы также все публикации R. Doll и А.В. Hill по исследованиям свя-

Таблица 1. Критерии Хилла (1965) в сопоставлении с правилами Юма
Tables 1. Hill's criteria (1965) versus Hume rules

Критерий [17]	Пояснение [14]	Правило Юма [10, 60, 63]
Сила ассоциации (Strength)	Чем сильнее связь, тем меньше вероятность, что она объясняется случайностью, [уклоном] или вмешивающимся фактором	<i>Правило 3</i> (“Между причиной и действием должна быть постоянная связь. Это качество главным образом и конституирует отношение”)
Постоянство наблюдаемой ассоциации (Consistency)	Наблюдалась ли ассоциация разными людьми, в разных местах, при разных обстоятельствах и в разное время (по аналогии с воспроизведением лабораторных экспериментов)?	Не оформлено в правило, но, согласно [60, 63], разбирается у Д. Юма (“Множественность сходных случаев означает очень существенную силу или связь” – цитата из [60, 63])
Специфичность (Specificity)	Если ассоциация ограничивается конкретными людьми, регионами и видами болезней, и если нет никакой связи между экспозицией и другими типами смерти, тогда связь поддерживает причинность	<i>Правило 4</i> (“Одна и та же причина производит одно и то же действие, и одно и то же действие всегда вызывается одной и той же причиной”)*
Временной характер (Temporality)	Интересующее воздействие должно предшествовать исходу с периодом времени, соответствующим предлагаемым биологическим механизмам	<i>Правило 1</i> (“Причина и действие должны быть смежными в пространстве и времени”). <i>Правило 2</i> (“Причина должна предшествовать действию”)
Биологический градиент (Biological gradient)	Существует ли градиент риска, связанный со степенью воздействия (зависимость доза–эффект)	<i>Правило 7</i> (“Когда какой-либо объект увеличивается или уменьшается в зависимости от увеличения или уменьшения его причины, то его надо рассматривать как сложное действие, которое происходит от соединения нескольких различных действий, производимых несколькими различными частями причины”)*
Биологическое правдоподобие (Biological plausibility)	Существует ли известный или постулированный биологический механизм, с помощью которого воздействие может изменить риск развития последствия	–
Согласованность (Coherence)	Обнаруженные данные не должны вступать в противоречие с известными фактами о естественной истории и биологии болезни	–
Эксперимент (Experiment)	Наиболее сильная поддержка причинно-следственной связи может быть получена с помощью контролируемых экспериментов (клинических испытаний, интервенционных исследований, опытов на животных и клетках)**	–
Аналогия (Analogy)	Иногда можно правильно судить о причинно-следственных связях по аналогии с уже известными и доказанными ассоциациями***	<i>Правило 6</i> (“Различие в действиях двух сходных объектов должно зависеть от той особенности, в силу которой они различаются”)*

* Изложение правила сокращено по сравнению с полным пунктом в оригинале [10].

** На деле “Эксперимент” у Хилла подразумевался как контрафактическая ситуация в эпидемиологии (подробно см. в [1]), то есть наблюдение за эффектом, когда предполагаемая причина – отсутствует или уменьшилась [17].

*** А. В. Hill в [17] в качестве примера приводит здесь исследования по эффекту талидомида и поиска возбудителя, вызывающего краснуху, с последующим рассуждением, что, затем, можно будет искать аналогичные доказательства и для других препаратов или других вирусных заболеваний во время беременности. Этот единственный критерий, введенный собственно А. В. Hill [16], используется редко (что указано, к примеру, в [4, 125]). В [20] отмечается субъективизм данного критерия, поскольку он связан “с изобретательским воображением исследователей, которые могут найти аналогии повсюду”.

зи между курением и различными патологиями (1950–1964) [79, 91–93, 129]. Никакой информации, относящейся к установлению правил/принципов причинности, в них выявлено не было²⁹.

С другой стороны, в похожей по цели на обзор А.В. Hill, 1953 [128] работе Harold Fred Dorn (1906–1963; медицинский статистик из США) от 1953 г. [132] были обнаружены два предшественика критериев причинности. В статье [132] рассматриваются подходы по установлению выводов об истинности ассоциаций, исходя из “ретроспективных экспериментов” (точнее, наблюдений). Проводится некая аналогия с конкретно экспериментальным, лабораторным подходом; рекомендуется так планировать эпидемиологические исследования, чтобы они попадали под подходы контролируемых опытов. В виде вопросника сделана попытка сформулировать некие “меры предосторожности” (precautions; т.е. еще один термин; см. прим. 2), которые необходимо соблюдать в эпидемиологических исследованиях, чтобы отличать истинную ассоциацию от ложной. Хотя автор и указывает, что он “не знает метода рассуждений, который позволяет безошибочно различить эти две ситуации” [132]³⁰.

Среди прочего нами были найдены фразы, которые могут считаться относящимися к критерию “Временной характер”, хотя и в общем, философском смысле [9, 10] (“Первое событие считается причиной второго. Это убеждение усиливается, если особая последовательность событий часто наблюдается” [132]). Некоторый фрагмент подходит и под критерий “Биологический градиент”, т.е. под зависимость эффекта от дозы агента (“При курении и проблеме рака легкого необходимо исследовать изменение степени ассоциации в связи с продолжительностью и интенсивностью курения” [132]).

Кажется, что это несколько банальные для всех областей медико-биологических дисциплин примеры, но далее будет видно, что и в остальных, более поздних работах, ситуация не слишком отличается (ибо, как сказано, большинство критериев аналогичны общепhilosophическим выкладкам о причинности Д. Юма [10, 60, 63, 126]).

Публикация Е.С. Hammond от 1955 г.: критерии “Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации” и “Временной характер”

В 1954 г. Edward Cuyler Hammond (1912–1986; главный статистик Онкологического общества США и профессор биологии) и соавт. представили результаты уже упоминавшегося масштабного проспективного исследования связи между курением и смертностью [94]. В 1955 г. Е.С. Hammond развил идеи Р. Фишера о “неопределенности” (indeterminacy) причинных событий в биологии и вероятностном подходе к причинно-следствен-

ным связям в эпидемиологии (многофакторная модель) [133] (монография недоступна; цитировано по [16, 62, 71]; о вероятностной концепции причинности и компонентных причинах см. также в Сообщении 1 [1]).

И для наблюдения, и для эксперимента Е.С. Hammond считал важными следующие *характеристики* (термин согласно [62]) или *критерии* (термин согласно [16]): помимо факта самой ассоциации, силу и продолжительность воздействия, силу ассоциации, ее наблюдаемое постоянство и временной характер [133] (цитировано по [16, 62, 71]).

Публикация Р.Е. Sartwell от 1955 г.: критерии “Постоянство ассоциации” и “Эксперимент”

В статье от 1955 г. по эпидемиологии хронических патологий [134], Philip E. Sartwell (1908–1999; эпидемиолог из университета Джона Хопкинса, США), во-первых, упомянул “меры предосторожности” при установлении причинных связей, предложенные в 1953 г. Н.Ф. Dorn [132], и, во-вторых, добавил такие подходы, как требование повторения и наращивания (“repetition and amplification”) эпидемиологических наблюдений с использованием данных из независимых источников, а также, по-возможности, подкрепление экспериментальными исследованиями (путем наблюдений за популяциями людей в особых условиях или путем опытов на животных). Хотя в то время Р.Е. Sartwell никак не называл свои подходы или рекомендации, очевидно, что они укладываются в рамки критериев “Постоянство ассоциации” и “Эксперимент”³¹.

Публикации Е.Л. Wynder от 1956 г. и 1961 г.: критерии “Постоянство ассоциации”, “Биологический градиент”, “Биологическое правдоподобие” и “Эксперимент”

В прим. 25 указывалось, что в источниках [34, 35, 64], среди перечня работ ранних авторов по установлению правил причинности, называлась статья Е.Л. Wynder (Ernst Ludwig Wynder; 1922–1999; американский эпидемиолог) из недоступного сборника 1966 [119]. В пособии [59] приведена в этом же смысле публикация Е.Л. Wynder, Е. Day, 1961 [121], которая может интересовать нас больше, ибо она увидела свет до статьи А.В. Hill, 1965 [17]. Но нигде, кроме работы самого Е.Л. Wynder за 1961 г. [121], нами не было обнаружено ссылки на еще более раннее исследование Е.Л. Wynder, 1956 [120], в котором были сформулированы четыре “постулата” для установления причинных факторов рака у человека. Позднее, в 1961 г. [121], они интерпретировались автором шире: “Постулаты для [установления] причинных факторов [хронических патологий] — “Postulates for Causative Factors”. Эти пункты весьма на-

поминают некоторые критерии Хилла, хотя они и были сформулированы по-иному³²:

1. “Относительный риск (рака) должен увеличиваться пропорционально степени воздействия” [120], или: “Чем больше и продолжительнее воздействие фактора, тем выше риск заболевания в популяции” [121]. Очевидно, что этот постулат подходит под критерий “Биологический градиент”, т.е. дозовую зависимость.

2. “Частоты (рака) в специфических группах населения должны соответствовать распределению [в них] агента” [120], или: “Эпидемиологическое распределение должно соответствовать распределению фактора” [121]. Этот постулат – в рамках пункта “Постоянство ассоциации” (“Consistency”).

3. “Удаление агента, уменьшение или модификация [интенсивности его воздействия] на популяцию должны вызывать снижение инцидентности данного рака спустя соответствующий латентный период” [120], или: “Удаление [фактора] либо снижение [интенсивности его воздействия] для данной группы в популяции должно снижать инцидентность патологии” [121]. Названные пункты укладываются в категорию “Эксперимент контрафактический”.

4. “Для агента должна быть показана канцерогенность на некоторых видах животных” (E.L. Wynder указал, однако, что этот постулат не обязателен) [120]. То есть предусмотрено выполнение критерия “Биологическое правдоподобие” или “Эксперимент” в общепринятом смысле. В 1961 г., когда постулаты были расширены до всех хронических патологий (не только рака), данный пункт из перечня автором был убран [121].

Публикация А.М. Lilienfeld от 1957 г.: критерии “Сила ассоциации”, “Биологическое правдоподобие” и “Эксперимент”

В 1957 г. Abraham Morris Lilienfeld (1920–1984; член АН США из Университета Джона Хопкинса) опубликовал статью, посвященную методологии исследования хронических многофакторных патологий [135]³³. Она была инициирована, вероятно, тем, что в 1950-х годах этот исследователь также участвовал в изучении связи между курением и раком легкого, равно как и иными заболеваниями или состояниями, в частности, в оценке психоэмоционального статуса курильщиков сравнительно с некурящими (сводку работ см. в [78]).

В публикации 1957 г. [135] были названы “факторы”, которые могут обеспечить оценку каузальности выявленных эпидемиологических ассоциаций (далее порядок как в оригинале): рандомизированный контролируемый эксперимент (который, как указывает автор [135], для заболеваний человека

обычно недоступен, но возможны и лабораторные опыты), “Сила ассоциации” и “Биологическое правдоподобие” (согласованность (being consistent) с существующей биологической теорией, “биологический смысл” (sense) и биологический механизм; возможно определение путем экспериментов на животных).

Рассматривался в [135] и эксперимент в контрафактическом смысле: “Фактор может быть определен как причина заболевания, если инцидентность последнего снижается, когда воздействие фактора также снижается”³⁴.

Отметим, что контрафактический критерий для инфекционных патологий (вирусных) ввел в 1957 г. R.J. Huebner [138] (подробно см. в [8, 13, 25, 34, 35]). Согласно [58], в том же году именно А.М. Lilienfeld предложил данный критерий и для хронических заболеваний [135]. Однако выше было видно, что аналогичный принцип был назван для этиологических факторов рака и в более ранней, малоизвестной работе E.L. Wynder, 1956 [120].

Контрафактический подход стал рассматриваться как первостепенное доказательство каузальности [135, 138].

Работа А.М. Lilienfeld от 1957 г. [135] в аспекте каузальных критериев упоминается редко (нам известны всего три источника [8, 58, 59]); в большинстве случаев фигурирует более позднее исследование А.М. Lilienfeld, 1959 г. [28] (рассмотрено ниже). Но более поздняя статья [28] появилась как ответ на публикацию [27] и, таким образом, отстает от последней в плане приоритетов. Это оказывается не так, если учесть малоцитируемую работу А.М. Lilienfeld, 1957 [135].

Публикация J. Yerushalmy и С.Е. Palmer от 1959 г.: критерии “Постоянство ассоциации”, “Специфичность” и “Временной характер”

Упомянутый выше статистик из США Jacob Yerushalmy (1904–1973), но уже с иным соавтором (Carroll Edwards Palmer; 1903–1972; Университет Джона Хопкинса), опубликовали “методологию и критерии” (так в оригинале) оценки причинности для хронических патологий [27]. Рассматривалась множественная причинная модель. Авторы развили триаду постулатов Коха до хронических заболеваний, выведя из них два основных типа доказательств [27]:

1. Одновременное присутствие микроорганизма и проявление болезни, а также их появление в правильной последовательности.

2. Специфическое воздействие микроорганизма в плане развития конкретного заболевания.

Отсюда был сделан вывод о необходимости наблюдения и для неинфекционных, хронических патологий таких “указателей” (guideposts; опять

иной термин; см. прим. 2) истинности ассоциаций, как “Специфичность” и “Временной характер”. Для показателя специфичности J. Yerushalmy и С.Е. Palmer вспомнили опровержения “кривой А. Keys” (см. выше), когда была обнаружена связь с потреблением жиров в диете не только для смертности от сердечных патологий, но и для иных заболеваний, что оказывалось неправдоподобным, исходя из “физиологических, экспериментальных или эпидемиологических оснований” [27]³⁵ (отметим здесь, что последняя часть предложения весьма сходна с критериями “Биологическое правдоподобие” и “Согласованность”).

В [27] было введено понятие “вектор” (или “проводник” – vehicles) инфекционного и неинфекционного заболевания, в противовес конкретно причинному агенту. Позднее это понятие было развито в А.М. Lilienfeld, 1959 [28]. К примеру, вектором тифа, дизентерии и холеры является загрязненная вода (а для тифа – еще и загрязненное молоко); вектором рака легкого будет сигаретный дым. Возможно определение ассоциации не с конкретным причинным агентом, а только с его вектором, устранение которого позволяет предотвратить патологию даже при отсутствии информации о точном причинном факторе [27, 28]. В качестве примера заметим, что вектором, приводящим к облучению населения, могут быть выбросы с АЭС как таковые, без идентификации входящих в них радионуклидов.

Некоторые авторы, разбиравшие работу J. Yerushalmy, С.Е. Palmer, 1959 [27], находили в ней также указания на критерии “Сила ассоциации” (Н. Blackburn, D. Labarthe, 2012 [62]) и “Постоянство наблюдаемой ассоциации” (М. Susser, 1991 [16]), хотя в публикации А.С. Evans, 1976; 1978 [8, 13] это не отмечено. Нами не было обнаружено намеков на первый названный критерий, но имелись некоторые рассуждения в рамках второго: “Множественный подход, то есть исследование влияния конкретного фактора на заболевание путем ряда различных независимых наблюдений. Если каждый из них независимо указывает на одну и ту же связь, это уменьшает вероятность того, что результаты обусловлены посторонними факторами и повышает значимость выявления” [27]³⁶.

Публикация А.М. Lilienfeld от 1959 г.: критерии “Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Специфичность”, “Биологическое правдоподобие” и “Эксперимент”

В том же номере журнала, в который была включена статья J. Yerushalmy, С.Е. Palmer, 1959 [27], А.М. Lilienfeld опубликовал комментарий к ней [28]. В нем он развил свои умозаключительные конструкции в области причинности неин-

фекционных патологий, повторив некоторые моменты из более ранней работы 1957 г. [135].

Согласившись с тем, что критерий “Специфичность эффекта” – удобное положение для подтверждения причинности ассоциаций, А.М. Lilienfeld тем не менее высказал мнение о его неабсолютности, в противовес авторам [27], исходно выводившим свои “ориентиры” из постулатов причинности инфекционных патологий. А.М. Lilienfeld указывал, что, к примеру, курение может вызывать множество различных патологий, но среди прочих неблагоприятных последствий курения рак легкого отличается наибольшим учащением и, таким образом, вопрос все же решается: “специфика эффекта должна интерпретироваться в терминах степени зависимости между фактором и заболеванием” [28]³⁷. Развивая это положение в терминах риска, более поздние авторы указывали, что для злокачественных новообразований критерий “Сила ассоциации” может выражаться в относительном риске, а критерий “Постоянство ассоциации” – в процентах атрибутивного риска [58].

Помимо “специфичности” (это упомянуто в [16, 59, 62, 65], и в оригинале [28] действительно имеется), А.М. Lilienfeld, как и в 1957 г. [135], рассматривал в 1959 г. критерий “Сила ассоциации” (что упомянуто из всех известных нам источников только в [16, 139], хотя в [28] есть).

Как и в работе 1957 г. [135], значительное внимание в [28] было уделено “Биологическому правдоподобию” и поиску биологического механизма при доказательстве причинных связей, включая опыты на животных. Согласно [16, 59, 66], это введенный именно А.М. Lilienfeld критерий, но выше мы видели, что в работе Е.Л. Wynder, 1956 [120] также имелись соответствующие предпосылки. А.М. Lilienfeld было указано, что успех данного подхода может зависеть от уровня нашего знания биологии заболевания [на данный момент] [28]³⁸. Можно добавить, что существенную роль играет и уровень медико-биологических познаний в целом в данный период.

Нашли свое место в [28] и ранее не рассмотренный [135] А.М. Lilienfeld критерий “Постоянство ассоциации” (отмечалось, что распределение патологии по полу, возрасту, расе и пр. должно совпадать с частотой воздействия интересующего фактора) и критерий “Эксперимент”. В последнем случае – как в том смысле, в котором его позднее понимал Хилл (как контрафактическая ситуация; в [28] предлагалось сравнить ретроспективно здоровье курящих и тех, кто бросил курить), так и в общепринятом в медицине и эпидемиологии смысле, а также, как и в предыдущей работе [135], в виде опытов на животных для определения биологического механизма эффекта [28]. При этом А.М. Lilienfeld (равно как ранее Е.С. Hammond и другие) призывал не абсолют-

зировать роль эксперимента (вследствие возможности субъективной интерпретации его результатов), а учитывать совокупность разных доказательств [28].

В обзорах A.S. Evans, 1976; 1978 [8, 13] указано, что А.М. Lilienfeld называл и критерий “Биологический градиент” (зависимость эффекта от дозы)³⁹, причем в 1976 г. [8] была ссылка на работы А.М. Lilienfeld от 1957 г. [135], 1959 г. [28] и 1966 г. [140], а в 1978 г. (аналогичный обзор A.S. Evans) [13] — только на статью 1959 г. [28]. В работах 1957 и 1959 г. [28, 135] мы не нашли таких данных. Если названный критерий был упомянут А.М. Lilienfeld в 1966 г. [140] (книга недоступна), то это выходит за рамки нашей задачи: выявить предшественников программной статьи А.В. Hill, 1965 [17].

Есть также упоминания, что в недоступных нам монографиях 1966 г. [140] (согласно [67]) и 1980 г. [141] (согласно [59]) А.М. Lilienfeld “перенял” (adopt [59]) критерии Хилла или просто опубликовал свои [67]. Вряд ли в указанных работах были серьезные дополнения. Тем не менее важный приоритет Abraham Morris Lilienfeld в разработке критериев причинности хронических патологий в ранний период не может быть оспорен⁴⁰.

Публикация Р.Е. Sartwell от 1960 г.: критерии “Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Временной характер”, “Биологический градиент” и “Биологическое правдоподобие”

В своем кратком (три страницы) сообщении от 1960 г. [139] Р.Е. Sartwell высказал несогласие с критерием “Специфичность эффекта” из J. Yerushalmy, С.Е. Palmer, 1959 [27]⁴¹, а затем перечислил некоторые “пункты” (points), “которые должны повлиять на вес эпидемиологических свидетельств в пользу гипотезы, что некоторый фактор окружающей среды является этиологическим агентом (или вектором для этиологического агента) хронического заболевания” [139]⁴². Пункты-критерии следующие (порядок как в оригинале [139]).

1. Сила ассоциации (The strength of the association). Имеет два аспекта:

а) как часто этиологический фактор выявляется в случаях заболевания? Существование множества случаев патологии без него не лишает законной силы гипотезу (поскольку заболевание может иметь множественные причины), но ослабляет ее силу;

б) насколько часто этиологический фактор наблюдается в отсутствие заболевания? Значительная частота его в генеральной популяции не обязательно ослабляет гипотезу, поскольку для всех патологий известная каузация подвергается влиянию дополнительных факторов, воздействующих

на чувствительность. Наше знание о большинстве этих факторов очень невелико.

2. Подтверждение ассоциации воспроизведением (исследования различными авторами на различных популяциях). [То есть критерий “Постоянство ассоциации”.]

3. Количественная связь между интенсивностью воздействия этиологического фактора и частотой патологии. [То есть критерий “Биологический градиент”.]

4. Хронологические отношения. [То есть критерий “Временной характер”.] В качестве примера приводится учащение лейкозов после атомных бомбардировок в Японии. Указывается на возможность “параллельных” изменений (т.е. на возможность влияние вмешивающегося фактора).

5. Биологическая приемлемость (reasonable-ness) ассоциации. [То есть критерий “Биологическое правдоподобие”.] Отмечается, что, хотя данный пункт не может быть оставлен без внимания, тем не менее следует быть осторожным в суждениях, поскольку нынешний уровень медико-биологических знаний может оказаться неполным (что упоминалось и А.М. Lilienfeld [28]).

Краткая работа Р.Е. Sartwell, 1960 [139], как важная веха, упоминается или рассматривается во многих обзорах исторического плана, посвященных разработке критериев причинности [16, 34, 59, 62, 142, 143].

Публикация А.Д. Bollet от 1964 г.: критерии “Биологический градиент”, “Эксперимент” и, возможно, другие

В ряде источников по истории становления критериев причинности и некоторым смежным темам (A.S. Evans, 1976–1993 [8, 13, 144] и др. [58, 64, 126, 145–147]) назван обзор А.Д. Bollet, 1964 [148] (Alfred Jay Bollet; США), который отсутствует в каких-либо информационных базах даже по названию. Согласно [8, 13, 64, 144, 146] (только упоминания), он посвящен проблеме каузации. Судя по [126, 145, 147], в нем рассматривается история становления правил причинности, в эпидемиологическом и философском аспектах вкуче (Ф. Бэкон, Д. Юм, Дж. С. Милль, Я. Генле, Р. Кох, К. Бернар и К. Поппер). Некоторые конкретные данные из [148] приведены в [58, 147]. Указано, что истоки критерия зависимости эффекта от дозы агента (“Биологический градиент”) А.Д. Bollet выводил из концепции клинической медицины, предложенной Г. Бурхаве (Herman Boerhaave; 1668–1738) [58], а критерий “Эксперимент” в контрафактическом плане (как результат предотвращения воздействия — “pre-результат”) — из работ К. Бернара (Claude Bernard; 1813–1878) [58, 147]. Вполне вероятно, что в кратком (порядка 5 страниц) обзоре А.Д. Bollet, 1964 [148], который заслужил такое внимание в [8, 13,

58, 64, 126, 144–147], имелись данные и про другие причинные критерии, но узнать это, как сказано, нам невозможно. Равно как невозможно узнать и то, какой из источников 1964 г. увидел свет первым – публикация A.J. Bollet, 1964 [148] или рассмотренный далее доклад о последствиях курения [78]. Но вряд ли автор историко-философского обзора [148] внес что-то свое в разработку критериев причинности (об этом свидетельствует, в частности, анализ других его работ через PubMed).

Сообщение Главного врача США по докладу о последствиях курения от 1964 г.: критерии “Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Специфичность”, “Временной характер”, “Согласованность” и, косвенно, “Биологический градиент”

В фундаментальный документ 1964 г. [78], не раз выше упомянутый, его авторы включили перечисленные пять критериев (термин именно такой). Сначала – в вводной части, посвященной методологии установления причинности ассоциаций, а потом – в разделе по доказательству связи между курением и раком легкого. Эти пять критериев из [78] перечислены во многих профильных источниках разного уровня [4, 8, 11, 12, 16, 24, 58, 59, 62, 65, 95, 125, 142] (и др., см. далее). Но почти никто (нам известно всего одно исключение [149]) не упомянул, что при применении критерия “Согласованность” (Coherence) ассоциации с известными данными, в [78] приведено подтверждение в том числе в виде факта зависимости эффектов курения от дозы (т.е. правило “Биологический градиент”). Указанная категория не выделена в [78] в отдельный критерий, но, учитывая взгляды предыдущих авторов [131, 139], а также элементарную логику почти любых медико-биологических исследований, это вполне можно сделать.

ПРОБЛЕМЫ С ПРИОРИТЕТАМИ

Несоблюдение приоритетов в докладе Главного врача США от 1964 г.

Отдельным моментом является вопрос о приоритетах в сообщении по докладу Главного врача США от 1964 г. [78]. Никаких ссылок в нем (для правил причинности) ни на одну из рассмотренных выше работ нет. Это отмечено также в Susser M., 1991 [16] и в Blackburn H., Labarthe D., 2012 [62]. Последний обзор в значительной степени посвящен как раз вопросу о несоблюдении авторских приличий при поиске критериев причинности.

Авторы [62] указали, что они “с удивлением обнаружили”, что не только Хилл в 1965 г. [17] не упомянул собственно разработчиков критериев, включая перечень пунктов из доклада 1964 г. [78] (хотя доклад в его работе [17] и процитирован по

иному поводу), но и в самом этом докладе было то же самое, а если взять создавший его Консультативный комитет – то даже “хуже” (ниже). Оказывается, драфт документа 1964 г. готовил в 1963 г. консультант Reuel Arthur Stallones (1923–1986; профессор эпидемиологии в Беркли), который представил Консультативному комитету проект с пятью указанными выше безымянными причинно-следственными критериями [131, 150]. Откуда взял эти пункты R.A. Stallones, не ясно. Согласно [62], его дочь в 2008 г. рассказывала, что он нацарапал их на салфетке (вероятно, во время обеда или т.п.). По другому преданию [151] (цитировано по [62, 131]), R.A. Stallones написал критерии на разорванной пачке сигарет на заседании Комитета. Какое из преданий каноническое, а какое, так сказать, апокрифическое, авторы обзора [62] не указывают. Самое же главное: не было никаких сведений, что пять критериев могли быть созданы вне Комитета или консультативной группы по разработке документа 1964 г. [78]. Один из авторов использованного нами исторического обзора [62], Darwin Labarthe, спросил в середине 1960-х годов R.A. Stallones, откуда он взял свои критерии, и тот ответил: “Они просто пришли мне в голову. Наверное, я где-то прочел про них” (“They just came into my head. I probably read them somewhere”) [62].

От себя добавим, что в докладе Главного врача США от 1964 г. [78], в разделе по критерию специфичности есть достаточно нетривиальное положение, что в тех случаях, когда одна причина способна приводить к ряду патологий, специфичность эффекта может определяться сравнительной силой его ассоциации с изучаемым фактором. И приводится пример самого большого относительного риска для рака легкого по сравнению с прочими последствиями курения, откуда делается вывод о “высокой степени специфичности” данного эффекта. Но авторы [78] нигде не процитировали работу A.M. Lilienfeld, 1959 [28], в которой все эти рассуждения про смысл критерия “специфичность” уже имелись.

Дальше, если исходить из информации в обзоре [62], – больше. Сказано, что и сам Консультативный комитет в лице его лидера L. Schuman, в опубликованном много позже (1982) обзоре [152], продолжал не признавать ни одного из фактических разработчиков причинно-следственных критериев (судя по имеющемуся у нас оригиналу [152], это так). Более того, L. Schuman делал некие утверждения о происхождении критериев именно внутри Комитета [152]:

“Правила причинности следуют предопределенным критериям ассоциаций между курением и заболеванием или процессом. Разъяснение, изложение и применение этих критериев были заметным эпидемиологическим достижением Кон-

сультативного комитета, члены которого узнавали друг от друга про правила и научные руководства из разных дисциплин и обучали им друг друга”⁴³.

В 1980 г. названный выше герой преданий, R.A. Stallones, в своем обзоре [143] кратко перечислил тех, кто ранее предложил критерии причинности. Вернее, привел отдельные ссылки за 1950-е – 1960-е годы, без обсуждения [27, 28, 78, 139]. Названа также работа США A.S., 1978 [13]. Но Хиллу и Сассеру (M.W. Susser) места в обзоре Stallones R.A., 1980 [143] не нашлось, не упоминаются даже их фамилии. То же самое мы видим для Хилла в публикациях по принципам причинности Evans A.S., 1976; 1978; 1991 [8, 13, 31]. Хотя в монографии Evans A.S., 1993 [144] A.V. Hill уже назван (цитировано по [153]). Вероятно, поскольку посмертно (A.V. Hill умер в 1991 г.).

Наконец, в последнем, четвертом издании объемного (1308 с.) оксфордского пособия “Cancer Epidemiology and Prevention” [154] указано, что “недавно эти критерии были приписаны (attributed) Reuel Stallones”. И дана ссылка на работу R. Stallones, 2015 [150], которая представляет собой до того не изданный материал указанного автора от 1963 г., точнее драфт раздела по каузации для доклада Главного врача США о вреде курения от 1964 г. [78]. Однако из оригинала 2015 г. не видно, чтобы критерии были кому-то “приписаны”, в том числе R. Stallones.

*Несоблюдение приоритетов
в работе А.В. Хилл от 1965 г.*

В 1965 г. сам сэр Остин Бредфорд Хилл поступал так же. Уместно привести, снова из обзора [62], информацию о том, как объяснял уже Хилл, откуда он взял в 1965 г. “свои” критерии, не сославшись в этом плане даже на получивший широкую известность (и не только в научной среде [108]) доклад о последствиях курения от 1964 г. [78].

В [62] сообщается, что в личных мемуарах Хилла (1988) имеется, судя по всему, “единственное прямое доказательство, доступное по этому вопросу” [155] (цитировано по [62]); полужирный шрифт ниже наш):

“В 1964 г. Richard Shilling убедил меня стать первым президентом нового Отдела профессиональной медицины Королевского медицинского общества. Мое президентское обращение (address) было: “Окружающая среда и заболевания – ассоциация или каузация?” Здесь встает вопрос о приоритетности. Я долго думал об этом [то есть об ассоциации и каузации], и примерно в то же время кто-то представил аналогичный материал в докладе Главного врача США о курении и раке легких. Видел я его? Я думаю, что, вероятно, видел. И я подробно остановился на [своем] материале и представил его в сообщении, которое де-

лал на 100-м заседании Медицинской секции Королевского статистического общества (в Лондонской школе). Сообщение не было опубликовано, поэтому я использовал его, после уточнения, в качестве своего президентского обращения. Позже я выполнил его в виде короткого руководства (textbook) в качестве конечного заключения. **Проблема с приоритетом** (будь я проклят (a damn), **неважная для меня**) включает вопрос, видел ли я отчет Главного врача или же нет. Я бы предположил, что я его видел, мысленно отложил и затем развил. Именно это я и ответил некоему американскому профессору, который написал мне о данной проблеме (1985/86)”⁴⁴.

Опять, как говорится, “без комментариев”. Поскольку объяснения и в случае документа 1964 г. [78], и в случае статьи 1965 г. [17] выглядят, мягко говоря, несерьезно. В [62] отмечалось, что для Хилла всегда было характерно малое цитирование источников (“Мы обнаружили, что Хилл был минималистом в предоставлении ссылок в любой из своих дидактических работ” [62]).

Несмотря на все названное, в 2003 г. неоднократно упоминавшийся нами английский исследователь связи между курением и патологиями, Richard Doll, в своей автобиографической статье называл Хилла именно создателем руководящих принципов, или указателей (guidelines), причинной обусловленности [156]. Сам A.V. Hill, согласно [157], в своих пособиях по медицинской статистике (четыре издания Оксфордского университета, 1971–1991 гг.; т.е. до самой его смерти) воспроизводил список критериев 1965 г. [17] “без какого-либо их развития” (“...neither an evolution in his perspective...”).

*Инверсия времени: утверждения об использовании
рядом авторов материалов Хилла, оформленных
им годами спустя после их работ*

Ко всему вышесказанному можно упомянуть неожиданный, но характерный факт инверсии авторства в лекции по причинности ассоциаций с сайта университета в Бостоне [158]. Авторы этой лекции, похоже, победили, по крайней мере, время: после обсуждения критериев Хилла, отнесенных к 1965 г., следует фраза о том, что его материал послужил основой для доклада Главного врача США о последствиях курения, сделанном в 1964 г. (см. кстати прим. 29).

Но мало ли что могут написать или заявить в лекции. А вот перед нами объемная, на 858 страницах, изданная в Англии интернациональная монография на тему фармакоэпидемиологии, третье издание от 2000 г., под редакцией L. Brian Strom (Центр клинической эпидемиологии и биостатистики, университет в Пенсильвании). Представлено большое количество авторов. В трех гла-

вах подробно рассматриваются критерии причинности ассоциаций.

В главе 2, автором которой является сам V.L. Strom, сказано следующее (полужирный шрифт в цитатах ниже наш) [159]:

«Критерии причинной природы ассоциаций» **были впервые приведены** (put) сэром Остином Бредфордом Хиллом [17], но с тех пор они описаны в различных формах; каждый [критерий] в некоторых модификациях. Наиболее известное, по-видимому, их описание было опубликовано в первом докладе Главного врача по последствиям курения от 1964 г. [78]»⁴⁵.

(После этого следует перечисление пяти критериев, причем дозовый ответ почему-то вобрала в себя категория “Сила ассоциации”, а “Биологическое правдоподобие” — категория “Согласованность” [159].)

Затем “критерии Хилла” (уже все девять, но — в порядке, отличным от “классического — см. табл. 1) рассматриваются в главе 28 монографии (автор H.A. Guess; США). Приведены такие рассуждения [160]:

“Наиболее известными критериями являются предложенные в 1965 г. Бредфордом Хиллом, **чтобы помочь оценить доказательства, связывающие курение сигарет с раком легких** [17]»⁴⁶.

Однако все такие доказательства, как мы видели выше, были получены в 1940–1950-х годах и оформлены в виде доклада и комплекса критериев не позже чем за год-два [78, 131, 150] до статьи Хилла [17], посвященной, к тому же, проблеме причинности в области профессиональной медицины.

Если пойти дальше, то в главе 32 названной монографии (автор K. Judith; США), можно увидеть исторический очерк, в котором есть еще более удивительное заявление [161]:

“В 1950-х гг. эпидемиологи пытались разрешить (grappled) проблему причинности, и **Yerushalmy и Palmer, опираясь** (drawing upon) **на эпидемиологические критерии Бредфорда Хилла**, а также на постулаты Генле–Коха для установления причинности инфекционных заболеваний, разработали (developed) ряд критериев причинности. После значительного обсуждения с другими эпидемиологами, эти положения развились в пять критериев каузального характера ассоциации”⁴⁷ (и даны пять критериев согласно докладу о последствиях курения от 1964 г.) [78].

Таким образом, мы вновь, как и на сайте Бостонского университета, наблюдаем вполне азиатскую инверсию времени. Получается так, что во всех трех главах монографии 2000 г., посвященных проблеме каузальности [159–161], A.V. Hill рассматривается как вневременной предтеча: с его статьи от 1965 г. списали свои критерии и

“указатели” не только авторы доклада 1964 г. [78], но и еще более ранние J. Yerushalmy и С.Е. Palmer в своей работе 1959 г. [27]. Все это напоминает классическое произведение (где “можно вечером ступить, а утром — деньги, но деньги — вперед”).

Тотальную популярность именно “критериев Хилла” от 1965 г. [17], с попутной элиминацией из умов источников всех предшественников, один из авторов объяснял в 1997 г. просто [131]⁴⁸:

“1) Ссылка [то есть название] для работы A.V. Hill, 1965 [17] “короткая и приятная” (“is short and sweet”), в то время как название доклада Главного врача от 1964 г. о последствиях курения [78] очень громоздко, его нелегко найти или получить в точном виде.

2) Публикация Хилла более изящно изложена и легче читается. A.M. Lilienfeld в 1983 г. находил ее “логически более элегантно” [162].

3) Некоторые авторы не читают ни одного из исходных источников и для своего удобства используют чужие ссылки.

4) Ссылка на работу Хилла стала наиболее популярной в литературе, тем самым увековечивая ее все более частое использование”.

При этом сам автор [131] в 1997 г. полагал, что “до Хилла” имелись только пять критериев из доклада 1964 г. [78], и — ничего более⁴⁹.

Итоговые выводы и сводка данных об авторских приоритетах

Почему мы столь подробно останавливаемся на вопросе приоритетов? Дело в том, что, как было сказано выше, в большинстве пособий, руководств, международных документов и статей критерии причинности неинфекционных патологий — это как бы только “критерии Хилла” [14, 15, 23, 32, 46–57] (и многие другие источники; сводка по использованию критериев Хилла, как уже говорилось, запланирована в Сообщении 3)⁵⁰. То же самое подразумевалось ранее и нами в целом ряде публикаций [163–171] и устных апологетических презентаций, причем подспудно A.V. Hill рассматривался как некий первозванный гений-открыватель. Аналогия этому представлению есть в работе английских авторов от 2002 г. [172], в которой статья Хилла от 1965 г. [17] названа “одним из наиболее важных документов 20-го века по эпидемиологическим основам причинности заболеваний”⁵¹, а рассмотрение почти каждого из критериев начинается с полного титула: “Сэр Остин Бредфорд Хилл заявил... (сказал и т.п.)”.

Мы не имеем намерения умалять неотъемлемые заслуги сэра Остина Бредфорда Хилла в био- и медстатистике, эпидемиологии и основах доказательной медицины⁵², однако с его приоритетом в плане критериев каузальности дело оказалось не так, как часто представляется. И лучше бы дан-

ный момент учитывался в русскоязычной литературе по медико-биологическим проблемам причинности эффектов⁵³. Нам в последние годы пришлось еще сталкиваться с очень ярким отходом от первоначальных авторских приоритетов, но уже, так сказать, по стихийным, стохастическим причинам хронологического удаления от первоисточника⁵⁴.

Все это не служит на пользу науке ни в глазах самих исследователей, ни в глазах внешнего по отношению к научному миру. Если в научном сообществе не способны разобраться с простейшей информацией о приоритетах или именах, то, на неискушенный взгляд внешнего наблюдателя, что можно ждать применительно к корректности научных выводов о гораздо более сложных вещах?

В заключение раздела представим в табл. 2 хронологическую сводку по становлению критериев причинности хронических (неинфекционных) патологий до Хилла. Она несколько повторяет аналогичный материал из обзора [62], но значительно расширена, отличаясь целым рядом уточнений и дополнений.

Итак, восемь из девяти критериев Хилла, включенных им в работу 1965 г. [17] (см. выше табл. 1), предложены ранее иными авторами. А его оригинальный критерий “Аналогия”, как сказано, применяется редко [4, 125] (есть пример использования данного критерия с ложными результатами [59]).

Из табл. 2 видно, что целиком все этапы разработки критериев не упоминаются ни в каких источниках. Только в двух работах (все те же обзоры [16, 62]) более или менее охвачено большинство из них. Это показывает, во-первых, что полной картины не смог представить ни один из использованных нами источников, и, во-вторых, что наше исследование отличается, вероятно, наибольшим охватом работ, оригиналов публикаций и приоритетов.

Еще из табл. 2 следует абсолютное доминирование авторов из США при разработке критериев причинности. M.W. Susser и A.S. Evans тоже из этой страны, и только A.V. Hill (который, как было видно, мало что разработал сам) – из Великобритании. Но в последние лет 50 в теме критериев каузальности фигурирует почти нацело Великобритания, а об основном вкладе американских авторов известно, можно сказать, только в узких кругах⁵⁵.

Нами была сделана попытка найти отечественных основателей правил подобного рода, однако в популярной донные монографии Ипполита Васильевича Давыдовского (1887–1968) от 1962 г. [207] какие-либо руководящие принципы по установлению причинности ассоциаций обнаружены не были. А только – достаточно нечеткие

констатации трудности решения этой проблемы. Имелись также рассуждения о сложности и относительности понятия “специфичность причины”, преимущественно для инфекционных патологий, но – не более того [207].

В настоящее время, насколько нам известно, основным специалистом данного плана в России должен считаться Василий Викторович Власов (доказательная медицина – ведущий эксперт, ныне – вице-президент соответствующего общества; член “The Society for Epidemiologic Research”, “International Epidemiologic Association” и пр.) [18, 208].

ВОПРОС О ПРИЧИННОСТИ В РАДИАЦИОННЫХ ДИСЦИПЛИНАХ РАННЕГО ПЕРИОДА

Исходя из изложенного, логичным является вопрос, насколько использовались ранние разработки критериев причинности для установления истинности ассоциаций между радиационным фактором и последствиями для здоровья человека. Нами были проанализированы все документы НКДАР, как научные приложения, так и более краткие доклады этого комитета на сессиях ООН, начиная от первого (1958) и заканчивая последней (2017). Осуществлялся поиск по текстам на общий тематический фрагмент “causa”. Среди порядка 140 с лишним файлов PDF было обнаружено 49, где указанная конструкция выявлялась (“causation”, “causality”, “causative” и т.п.). Однако почти во всех случаях упоминания были случайны и единичны, не имея отношения к теме. В НКДАР-1988 (Приложение F) [209] имеется небольшой раздел по каузации, но он ограничивается рассмотрением вопроса о вероятностной причинности.

Первые упоминания о критериях причинности появляются в НКДАР-1994 (Приложение A) [210], где кратко перечислены почему-то всего четыре критерия (сила ассоциации, ее постоянство, дозовая зависимость и эксперимент в лаборатории). Ссылок на источники в этом сообщении нет.

И только начиная с НКДАР-2006 (Приложение A, издано в 2008 г.) были подробно рассмотрены критерии причинности эффекта от воздействия, причем сразу – критерии Хилла и только его [123]. Затем такой же материал нашел свое место в двух сообщениях НКДАР-2012 (изданы в 2014 г. и 2015 г.) по неопределенности и атрибутивности эффектов облучения [57, 211]. Это все.

Таким образом, использование критериев причинности на уровне международного комитета по медико-биологическим эффектам облучения получило актуальность только в недавние годы (отчасти подтверждая текущую актуальность и

Таблица 2. Хронологическая сводка по разработке критериев причинности неинфекционных патологий до Хилла (1965)**Table 2.** Chronological summary data of the development of causal criteria of non-infectious pathologies before Hill (1965)

Автор(ы)*, год, ссылка	Используемый термин для “критериев”	Критерии	Источники с упоминанием авторства
Dorn H.F., 1953 [132]	Меры предосторожности (precautions) [132]	“Временной характер” и “Биологический градиент”***	[34, 134]
Hammond E.C., 1955 [133]	Характеристики [62] или критерии [16]	“Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации” и “Временной характер” [16, 62]	[16, 62, 71, 120, 121, 126, 182]
Sartwell P.E., 1955 [134]	Нет наименования	“Постоянство ассоциации” и “Эксперимент”***	[143]
Wynder E.L., 1956 [120]; Wynder E.L., Day E., 1961 [121]	Постулаты [120, 121]	“Постоянство ассоциации”, “Биологический градиент”, “Эксперимент” [120, 121] и “Биологическое правдоподобие” [120]**	Для [120] – только иная работа самого автора [121]; для [121] – [59]
Lilienfeld A.M., 1957; [135]	Факторы [135]	“Сила ассоциации”, “Биологическое правдоподобие” и “Эксперимент”	[8, 58, 59]
Yerushalmy J., Palmer C.E., 1959 [27]	Указатели (guide-posts) [27]	“Постоянство ассоциации”, “Специфичность” и “Временной характер”. Прототипом послужили постулаты Генле–Коха	[8, 13, 16, 34, 35, 58, 59, 62–67, 121, 126, 139, 142–144, 146, 154, 161, 183–185]
Lilienfeld A.M., 1959 [28]	Указатели (guide-posts), руководящие принципы, или указания (guidelines), критерии [28]	“Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Специфичность”, “Биологическое правдоподобие” и “Эксперимент”	[8, 13, 16, 58, 59, 62, 65–67, 121, 139, 142–144, 146, 154, 183]
Sartwell P.E., 1960 [139]	Пункты (points) [139]	“Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Временной характер”, “Биологический градиент” и “Биологическое правдоподобие”	[16, 34, 59, 62, 142, 143, 146, 154, 186]
Bollet A.J., 1964 [148]	Критерии [58]	“Биологический градиент” [58], “Эксперимент” (контрафактический) [58, 147] и, вероятно, другие	[8, 13, 58, 64, 126, 144–147]
Доклад Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. [78]	Критерии [78]	“Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Специфичность”, “Временной характер”, “Согласованность” и, косвенно, “Биологический градиент”***	С перечислением критериев [4, 8, 11, 12, 16, 24, 58, 59, 62, 65, 95, 125, 142, 146, 149, 154, 159–161, 183, 184, 187]; без перечисления критериев [5, 18, 20, 34, 35, 61, 63, 67, 86, 122, 126, 131, 143, 182, 188–203]

* Все – из США.

** Выявлено нами.

*** “Биологический градиент” выделен нами. В оригинале [78] это положение является пунктом, поддерживающим среди прочего критерий “Согласованность”.

нашего цикла сообщений)⁵⁶. Лучше бы, конечно, это произошло раньше, в особенности в первые годы после аварии на Чернобыльской атомной электростанции, когда причинными во многих странах мира считались чуть ли не все выявляемые ассоциации с якобы облучением (см. в [212, 213]).

Остальные работы имеющих международный авторитет организаций радиационного профиля (BEIR, NCRP, COMARE и др.), в которых упоминаются или используются критерии причинности, намечено рассмотреть в Сообщении 3, ибо все они, насколько можно судить, – относительно позднего периода (с 1990-х гг.).

А для раннего периода нам не известны данные об использовании в сфере медико-биологических эффектов радиации критериев установления причинности связей. Был также проведен поиск в PubMed на сочетание ключевых слов (“criteria for causality&radiation”), который ничего не выявил. Первый источник относился только к 1963 г., а второй – к 1966 г.; при беглом скрининге материал по крайней мере до начала 1980-х годов не имел никакого отношения к рассматриваемой проблеме (т.е. термин “criteria” встречался в работах отдельно от “causality”).

В 2015 г., к 50-летию публикации А.В. Hill [17], вышла посвященная этой памятной дате работа Richard Wakeford [214], одного из ведущих радиационных эпидемиологов мира, члена МКРЗ и многих других организаций лучевого профиля, постоянного представителя на сессиях НКДАР ООН (Великобритания), главного редактора “Journal of Radiological Protection”. Статья [214], конечно, краткая (3 с.), тем не менее надо отметить, что в ней нет не только никаких приложений к радиационным воздействиям, но даже самого слова “radiation”.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном разделе основной массив ссылок не приводится; их можно найти выше.

Сообщение 2, несмотря на его несколько историко-гуманитарный характер, является необходимой преамбулой перед углубленным рассмотрением используемых ныне критериев доказательства причинной обусловленности для хронических и неинфекционных патологий, предложенных рядом авторов. Вначале следовало уяснить историю вопроса о предпосылках создания таких критериев-принципов (которая выглядит весьма современно в свете окружающего нас научного, научно-популярного и социологического “мира ассоциаций” непонятно какой причинности), о развитии соответствующей методологии и об авторских приоритетах (в том числе для восстановления научной справедливости). Следует отметить, что подобный подход, с историческими предпосылками, имеет место в некоторых фундаментальных зарубежных источниках по причинности эпидемиологических эффектов, поскольку иначе уяснение сути проблемы оказывается неполным [8, 13, 16, 34, 58, 62] (и другие).

Задача по определению истинности/ложности выявляемых ассоциаций вставала перед медико-биологическими дисциплинами с самого начала. Для экспериментальных направлений ответ на вопрос могут дать контролируемые опыты, но для описательных дисциплин, при невозможности или неэтичности проведения экспериментов, необходимы особые подходы подтверждения при-

чинных обусловленностей (эти подходы имеют общий характер индуктивно-дедуктивной логики и уходят корнями в разработки философов прежних столетий, главным образом Д. Юма и Дж.С. Милля).

На первом этапе развития эпидемиологии, имеющей дело с наиболее важными в тот период инфекционными заболеваниями, встала проблема поиска этиологических факторов именно этих патологий. Были предложены постулаты Генле–Коха (сначала “триада”, позже – “тетрада”), которые, по мере развития биологии и медицины и открытия все новых типов возбудителей (вирусов, риккетсий, прионов), подвергались непрерывной модификации, и все равно не могли дать ответа во всех возможных случаях инфекционных болезней. На недостатки и ограничения постулатов Генле–Коха было указано с самого начала; повторение этого происходит до последних десятилетий. Тем не менее наше исследование показало, что в том или ином виде “постулаты Коха” используются до сих пор. Об этом же свидетельствуют и иные авторы [45].

В радиационном аспекте критерии причинности инфекционных патологий не представляются слишком актуальными, и они были рассмотрены в настоящем сообщении относительно кратко. Но дело в том, что на основе данного исторически первого комплекса правил, в конце 1950-х годов была сделана попытка разработать некоторые причинные критерии и для хронических заболеваний [27]. Важность последних встала во весь рост после Второй мировой войны, когда с этиологическими факторами инфекционных патологий в целом стало относительно ясно. На главные места вышли причины таких мультифакторных заболеваний, как рак и сердечно-сосудистые патологии. Хронологически первым по важности оказался рак легкого, который, будучи крайне редким заболеванием вплоть до начала 20-го века, затем стал круто увеличиваться по показателю частоты смертности, параллельно с интенсификацией в мире курения сигарет (в отличие от трубок и сигар прошлых столетий). К 1950-м годам смертность от рака легкого вышла на первое место в мире среди показателей прочих злокачественных новообразований.

С конца 1930-х и до начала 1960-х годов в ряде стран мира (Германия, Великобритания, США и др.) был проведен ряд ретроспективных и проспективных исследований эффектов курения, причем наиболее значительная, очень сильная ассоциация выявилась между курением и частотой рака легкого (учащение в десятки раз). Ряд ведущих национальных организаций и министерств здравоохранения, а также Институт рака США и ВОЗ, официально сообщили в 1950-х годах, что курение сигарет является причиной рака

легкого. В 1964 г. вышел программный документ по докладу Главного врача (Surgeon General) Министерства здравоохранения США о последствиях курения, в котором были проанализированы все накопленные данные.

Однако, если говорить по мотивам программной публикации [17], “ассоциация не означает обязательную каузацию” (множество примеров этого было приведено нами в Сообщении 1 [1]). Несмотря на сильную связь между интенсивностью курения и частотой рака легкого, четкие зависимости эффекта от дозы (количества выкуренных сигарет), контрафактические подтверждения (уменьшение частоты патологии у переставших курить), а также отдельные опыты на животных, некоторые авторитеты мирового уровня в области эпидемиологии, статистики, онкологии и генетики так и не признали, что именно курение вызывает рак (среди них наиболее известны Р. Фишер, Дж. Берксон, Е. Нейман и Г. Селье).

Равным образом, выявленная в начале 1950-х годов ассоциация между уровнем потребления жиров в диете и частотой смертности от сердечных заболеваний для ряда стран, рассматриваемая как доказательство причинной обусловленности, тоже нашла своих авторитетных критиков.

Отсюда возникла необходимость в разработке общих критериев, “указателей”, руководящих принципов и т.п. для доказательства причинной связи между этиологическим фактором (факторами) и частотой хронических/неинфекционных заболеваний. В современных медико-биологических источниках, в энциклопедиях, пособиях, конкретных работах и документах международных организаций доминирует комплекс из девяти критериев причинной обусловленности, приписываемых Остину Бредфорду Хиллу (1965) [17]. Обычно при изложении материала о критериях причинности переходят, скажем так, “от Коха 19-го века сразу к Хиллу 1965 г.”.

Оказалось, тем не менее, что восемь из девяти критериев Хилла были предложены до него рядом иных авторов в 1950-х годов — самом начале 1960-х годов, но об этом можно узнать только из специальных исторических обзоров или соответствующих фрагментов зарубежных публикаций. В представленном сообщении нами, с использованием почти всех оригиналов исходных работ 1950-х — 1960-х годов, были рассмотрены источники по критериям причинности в период “до Хилла”: Dorn H.F., 1953 [132]; Hammond E.C., 1955 [133]; Sartwell P.E., 1955 [134]; Wynder E.L., 1956 [120]; Lilienfeld A.M., 1957 [135]; Yerushalmi J., Palmer C.E., 1959 [27]; Lilienfeld A.M., 1959 [28]; Sartwell P.E., 1960 [139]; Wynder E.L., Day E., 1961 [121]; Bollet A.J., 1964 [148] и доклад Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. [78].

Выявились некоторые детали и разработки, не отмеченные ранее в иных публикациях по истории вопроса. А также — несоблюдение авторских приоритетов ни в докладе 1964 г. (и позже в работах создавшей его Консультативной группы), ни в “программной” статье А.В. Hill, 1965 [17]. В обоих случаях не был назван ни один из перечисленных предшественников 1950-х — начала 1960-х годов, а в работе Хилла отсутствовала ссылка и на доклад 1964 г.

Вопрос о несоблюдении приоритетов в области разработок критериев причинности был поднят также в исторических обзорах Susser M., 1991 [16] и, особенно, в Blackburn H., Labarthe D., 2012 [62]. Материал из последнего источника, представляющий неудовлетворительные “объяснения” разрабатывавших документ 1964 г., а также Хилла, относительно причин не упоминания ими предыдущих авторов, разбирался нами в настоящем сообщении. Можно полагать, что эти моменты следует знать русскоязычным специалистам в области медико-биологических эффектов, которые, скорее всего, пребывают в убеждении (как это было с автором настоящего обзора), что критерии причинности, “вслед за Кохом”, изобрел именно А.В. Hill.

Поскольку возник логичный вопрос, использовались ли ранние разработки критериев причинности для установления истинности ассоциаций между радиационным фактором и последствиями для здоровья человека, то был проведен анализ соответствующих источников. В документах НКДАР ООН (1958–2017) не было обнаружено даже упоминаний на эту тему вплоть до сообщений НКДАР-1994, НКДАР-2006 (издано в 2008 г.) и двух документов НКДАР-2012 (изданных в 2014 г. и 2015 г.); в последних трех источниках приведены все критерии Хилла и только его. Поиски подобного рода в других публикациях лучевого профиля раннего периода оказались безуспешными.

В следующем, третьем сообщении, запланировано углубленное рассмотрение сути, ограниченный и прочих аспектов критериев, приписываемых А.В. Hill, а также критериев M.W. Susser и постулатов причинности A.S. Evans (на наш взгляд, наиболее исчерпывающими являются последние). Важным представляется сравнительное исследование распространенности и использования трех методологий в сфере различных медико-биологических дисциплин нерадиационного и радиационного профиля, как в работах, так и в документах международных организаций. Предполагается также сделать концептуальные выводы о перспективах применения критериев причинности в области направлений, связанных с воздействием лучевого фактора, чтобы устранить научно-идеологическую стохастику и неопреде-

ленность в методологических подходах к доказательности.

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. Источник [4] представляет собой объемный (41 с.) обзор P.S. Guzelian и соавт. (США) от 2005 г. Формально он посвящен доказательству причинности в токсикологии, но на деле включает очень подробный и информативный, разносторонний материал на тему использования критериев причинности и методологий доказательной медицины (с примерами). Значительное внимание уделено категориям рисков в номинальной и количественной форме. Обзор [4] (и первый автор) не цитируется ни в одной профильной работе после 2005 г. на тему причинности, из рассмотренных нами в Сообщении 1 [1]. Эта ссылка [4] была обнаружена только в документе организации Washington River Protection Solutions (WRPS), занимающейся вопросами радиационной и химической гигиены на объектах ядерной индустрии США (Hanford Site) [6].

2. Приведенное перечисление “постулаты” (“postulates” [7, 8]), “каноны” (“canons” – у философа Дж. С. Милля (John Stuart Mill; 1806–1873; Англия) [7, 9]), “правила” (“rules” – у философа Д. Юма (David Hume; 1711–1776; Шотландия) [10]; в эпидемиологии же – с оговорками [11, 12]), “критерии” (“criteria” [7, 13–16]), “руководящие принципы”, или “указатели” (“guidelines” [7, 8, 13]), “положения” (“viewpoints” [17]), “признаки” (на русском) [18] (и другие термины, которые еще будут встречаться в настоящем сообщении) может показаться избыточной тавтологией. Однако это конкретные наименования категорий по понижающейся “силе утверждения” при установлении причинности разными авторами и в разные исторические периоды (см. ниже). Отметим, что после минимального уровня “признаки” из пособия В.В. Власова [18] далее следует поставить “ничего”, исходя из позиции некоторых специалистов по причинности в эпидемиологии. К примеру, в работах Charlton B.G., 1996 [19] и Rothman K.J., Greenland S., 2005 [20] вовсе отрицается значимость критериев-принципов причинности.

В каждой конкретной ситуации предлагается индивидуальный исследовательский подход. Есть похожая на оруэлловскую фраза из [21], в которой, со ссылкой на [19], сказано: “Использование критериев причинности снижает обоснованность причинно-следственных выводов” (“Charlton [19], on the other hand, argued that using causal criteria diminishes the validity of causal inferences”; здесь и далее перевод мой – А.К.). В оригинале [19], однако, так: “Enhanced relevance and applicability of epidemiology have been attained only at the cost of diminished validity of its causal inferences”; т.е.: “Увеличение уместности и применимости эпидемиологии были достигнуты только ценой снижения обоснованности причинно-следственных выводов”. Во втором источнике: “Вместо этого следует применять тщательный критический анализ с целью получения количественной оценки общей ошибки, которая затрагивает исследование” (“Instead, one must apply thorough criticism, with the goal of obtaining a quantified evaluation of the total error that afflicts the study”) [20]. В настоящем обзоре мы используем в основном термин “критерии причинности”.

3. Причина “по действию” (“production”), “необходимые причины” (“necessary causes”), “компонентные причины” (“sufficient-component causes”; необходимые и достаточные причины), “вероятностная причина” (“probabilistic cause”) и “контрафактическая причина” (“counterfactual causes”), т.е. от противного (см. в [1]).

4. “...these guidelines have generated a talmudic literature on their nature, logic, and application” [22].

5. В начале 19-го века причины болезней пытались искать путем анатомических исследований (R. Virchow), но Я. Генле предположил, что многие патологии вызываются также микроорганизмами (книга “On Miasmata and Contagie”; 1840) [8, 29].

6. Имеются и другие модификации (к примеру, [24]). В целом формулировки и даже перестановки пунктов иной раз выглядят как произвольные.

7. Согласно переводу труда Дж.С. Милля [9], разработанные им пять канонов формулируются так: 1) *Сходства* (“Если два или более случая исследуемого явления сходятся в одном только обстоятельстве, то это обстоятельство и есть причина (или часть причины) исследуемого явления”); 2) *Различия* (“Если случай, в котором встречается исследуемое явление, и случай, в котором оно не встречается, совершенно сходны во всех подробностях, за исключением исследуемой, то обстоятельство, встречающееся в первом случае и отсутствующее во втором, и есть причина или часть причины исследуемого явления”); 3) *Объединенный канон сходства и различия* (“Если два или более случая возникновения исследуемого явления сходны в том, что в них присутствует одно и то же

общее обстоятельство, а два и более случая невозникновения явления сходны в том, что в них отсутствует то же самое обстоятельство, то можно заключить, что это обстоятельство, которым разнятся оба ряда случаев, является действием или причиной (или составной частью причины) данного феномена”); 4) *Соответствующих изменений* (общий смысл: “Если вслед за изменением одного явления замечается изменение другого, то мы можем заключить о причинной связи между ними”); 5) *Остатков* (“Всякое явление, изменяющееся определенным образом всякий раз, когда некоторым особенным образом изменяется другое явление, есть либо причина, либо следствие этого явления, либо соединено с ним какою-либо причинной связью”).

8. Об эволюции критериев причинности инфекционных патологий подробнее можно найти в работах Evans A.S., 1976; 1991 [8, 31] и Шкарин В.В., Ковалишена О.В., 2013 [25]. Последовательно появлялись следующие дополнения к постулатам Генле-Коха: Т.М. Rivers, 1937; R.J. Huebner, 1957; R.T. Johnson, C.J. Gibbs, 1974; V. Vonka, 2000; “Молекулярные правила для установления микробной причины болезни” от D.N. Fredrics и D.A. Relman за 1999 г. [8, 25, 31], с обобщениями и дополнениями В.А. Лашкевича, Г.А. Королёвой, А.Н. Лукашева от 2002 г. и пр. [25]. В 1968 г. волею случая внук Якоба Генле, Werner Henle из Филадельфии, продемонстрировал причинность патологии, которая не подпадала ни под один из постулатов Генле-Коха. Доказательства того, что вирус Эпштейна-Барр (EBV) — причина инфекционного мононуклеоза, были иммунологическими, а не основанными на изоляции возбудителя от клинических образцов либо путем воспроизведения заболевания на животной модели [8, 30].

9. “The continued and unshakable popularity of Robert Koch’s ill-defined postulates reminds us that this world view is still dominant in medicine today” [45].

10. Скорее всего, помимо работы 1991 г. [16], M.W. Susser упомянул данный факт и в своей монографии на тему причинности от 1973 г. [68], которая нам недоступна.

11. Определений дисциплины “эпидемиология”, передающих только суть, имеется множество; практически в каждом пособии или словаре — свое (см., к примеру, [14, 18]). Наиболее всеобъемлющее, на наш взгляд, определение формулируется так: “Эпидемиология — это наука о распространении относящихся к здоровью (человека) состояний или событий в определенных популяциях и их детерминант, а также применение этих исследований в контроле над проблемами здоровья” (Эпидемиологический словарь под редакцией Дж.М. Ласта [15]). Важно отметить, что, в отличие от большинства остальных источ-

ников, связывающих дисциплину только с заболеваниями, указанное определение позволяет рассматривать также и показатели здоровья.

12. К началу 20-го века профессора, показывая студентам случай рака легкого, иногда говорили, что вряд ли те увидят еще в своей жизни второй такой случай [76, 77].

13. В 1846 г. С.Е. Hasse в пособии по анатомии заболеваний, в главе “Cancerous tumors in the respiratory organs”, указывал нечто удивительное с позиции нашей эпохи: “Легкие менее склонны, чем большинство других органов, к раковой патологии”. Он смог собрать только 22 описанных случая [83].

14. F. Lickint ввел понятие и термин “пассивное курение” [85]. Хотя сама идея об этом, как о повреждающем факторе, была высказана ранее, в 1928 г., E. Schonherg (также Германия) [84].

15. В основных источниках по истории связи курения с раком легкого пилотные исследования Muller F.H., 1939 и Schairer E., Schoniger E., 1943, проведенные в нацистской Германии, как правило, упоминаются (к примеру [74, 76, 78, 79, 82, 84]), но — не во всех [75, 83, 86]. Последний подход резко критикуется [84].

16. Иной раз в недавних источниках [73, 75, 87–89] (и др.) в качестве первого исследования, продемонстрировавшего связь между курением и раком легкого, называется английская работа Doll R., Hill A.V., 1950 [79] (иногда — [76, 86] упоминается также американская публикация Wynder E.L., Graham E.A., 1950 [90]). Полезно знать, однако, что до работы Doll R., Hill A.V., 1950 [79] имелись четыре аналогичных исследования, опубликованные в 1939–1948 гг., и четыре — в том же, что и [79], 1950 г. (включая названную [90]; перечень источников см. в [74, 78]). При этом работа [79] по выборке не являлась самой масштабной; таковой она стала в окончательном, дополненном виде только в 1952 г. [91] (ср. с выборками из других источников согласно сводке в [78]). В Сообщении 1 [1] мы упоминали о плачевном состоянии авторских приоритетов вокруг разработки критериев причинности и доказательства ассоциаций. Можно видеть (см. также прим. 15), что примеры этого появляются с самого начала, хотя наиболее рельефные — далее.

17. Попытки индуцировать в то время у мышей карциному легкого путем окуривания, аппликации табачного экстракта и помещения конденсата в данный орган, не увенчались успехом. Некоторое число опухолей при этих воздействиях было получено только у собак [78]. Но аппликация табачных смол на кожу мышей и кроликов канцерогенным действием все же обладала [74, 76, 78]. Здесь следует отметить вероятное влияние фактора малой продолжительности жизни грызунов.

18. В своей программной работе 1965 г. А.В. Hill [17] указывал, что в его давнем исследовании патологий легких у работников хлопковой промышленности выявленные эффекты были настолько выраженными, что он не мог найти, где бы было нужно использовать статистические тесты на значимость отличий: "...никакие формальные тесты не могли на деле способствовать [получению] сколь-либо ценной [дополнительной информации] для аргументирования. Так зачем их использовать?" ("...that no formal tests could really contribute anything of value to the argument. So why use them?"). А.В. Hill в целом утверждал, что сами по себе тесты на статистическую значимость не дают ничего для доказательства гипотезы о причинной связи ("No formal tests of significance can answer those questions. Such tests can, and should, remind us of the effects that the play of chance can create, and they will instruct us in the likely magnitude of those effects. Beyond that they contribute nothing to the 'proof' of our hypothesis"). Конечно, данный вывод несколько категоричен, но он свидетельствует нам о реальной практике эпидемиологии при оценке рисков очень значительных эффектов (на этом может основываться "предупредительный принцип"; подробнее см. в [1]).

19. К примеру, среди цитированных нами выше источников, в [4, 8, 11, 12, 16, 18, 20, 21, 24, 34, 35, 58, 59, 61–63, 65, 67, 73–76, 81–83, 86, 87]. Это почти 30% от всех использованных до этого места ссылок.

20. Подробные доклады на сотни страниц по эффектам курения на здоровье издавались Министерством здравоохранения США и позже, вплоть до 2014 г. [95].

21. Один из наиболее известных исследователей связи между курением и эффектами на здоровье, Ричард Долл (William Richard Shaboe Doll; 1912–2005) [74, 79, 91–93], называл в 1999 г. Р. Фишера "самым выдающимся теоретическим статистиком во всем мире" [74].

22. В Сообщении 1 [1] нами упоминались исследования 1947 г. Evarts Graham из штата Миссури, который проводил терапию рака легкого у мужчин, вводя им женские половые гормоны, поскольку в то время предполагалось, что женщины от этого новообразования защищены априори.

23. В обзоре в то время уже 90-летнего R. Doll (2002) [101] приведены воспоминания бывшего аспиранта Р. Фишера, посетившего последнего незадолго до его смерти (рак кишечника [88]). Сказано, что Р. Фишер под конец стал отклоняться от своей бескомпромиссности, признавая за курением свойства "кофактора" при развитии (production) рака легкого. В более раннем обзоре R. Doll, от 1999 г. [74], таких данных, однако, нет. Вполне возможно, что указанные воспоминания просто отражают чьи-то добрые пожелания.

24. При этом J. Yerushalmy и H. Hilleboe, согласно [62], игнорировали другие аргументы А. Keys в пользу его гипотезы, которых и тогда, и потом было собрано немало (см. в [117]). Тем не менее ныне положение о возможности снизить концентрацию холестерина в плазме крови за счет уменьшения потребления продуктов, богатых этим соединением, не поддерживается. Отмечается, что "полезность такого изменения диеты никогда не была доказана в контролируемом испытании" [18].

25. К примеру, работа J. Cassel, 1976 [118], названная в [34, 35], посвящена социологическим и психологическим причинам заболеваний и никаких критериев или правил не содержит. Приведенная и в [64], и в [34, 35] статья E.L. Wynder из сборника 1966 [119] недоступна, но, судя по ее названию, там рассматриваются подходы при установлении причинности неинфекционных заболеваний. Эти источники увидели свет уже после публикации А.В. Hill, 1965 [17]. В принципе, E.L. Wynder тоже стоял у истоков исследования связи между курением и раком легкого (1950) [90] (а также ряд интерпретирующих эти данные статей); занимался этот автор в 1960-х гг. установлением причинности и иных раков (ссылки не приводятся). E.L. Wynder опубликовал в 1956 г. [120] и в 1961 г. [121] (вместе с соавтором) работы, посвященные установлению причинных факторов рака [120] или хронических патологий в целом [121]. В них он привел "постулаты" для установления причинных факторов, которые рассмотрены ниже.

26. В различных источниках (как зарубежных, так и отечественных) можно встретить наименование: "критерии Хилла", "критерии Бредфорда Хилла" и "критерии Бредфорда-Хилла". Иногда прямого поименования нет, а говорится о "принципах", "критериях" или пр. (см. прим. 2) каузальности, "предложенных А. Bradford Hill" (или "А.В. Hill"). Каждый, коснувшийся этой темы, увидит разночтения (см. хотя бы в списке литературы к настоящему обзору). Причем обнаружится, что нет наиболее правильного и распространенного наименования. На протяжении более чем полувека, в источниках *любого уровня*, от презентаций [47] и статей [62, 63, 66], до фундаментальных пособий [14, 59], энциклопедий [15, 61] и документов международных и национальных организаций [56, 57, 67, 123], можно встретить любую конструкцию (нами были приведены только некоторые ссылки). Учитывая, что "Бредфорд" (Bradford) – это второе имя Остина Бредфорда Хилла, представляется более правильным называть все же "критерии Хилла", что мы и видим, к примеру, в Оксфордском эпидемиологическом словаре [15], а также в некоторых других весомых источниках [34, 46, 47, 60]. И мы используем именно эту конструкцию. Но иные наименова-

ния также могут считаться правильными. Дело в том, что в свое время А.В. Hill, как указано в статье-некрологе [124], принял для постоянного использования (“adopted the regular use”) имя не “Остин” (Austin), а “Бредфорд”, чтобы его не путали с тогдашним физиологом А.В. Hill. И почти во всех публикациях Хилла в титле стоит “A. Bradford Hill”. Отсюда и появились “критерии Бредфорда Хилла” или “Бредфорда-Хилла”. Отметим, что во всем массиве литературы по каузальности и около, проанализированном нами (включая ряд биографических статей и Wikipedia; см. ниже прим. 52), некролог Хилла [124] – это единственный источник, где имеется вышеназванная информация, объясняющая замысловатую проблему разных поименований критериев.

27. В отечественной и зарубежной литературе любого уровня имеется большое разночтение не только в плане пояснений и порядке критериев Хилла, но, часто, в полноте всего списка и даже в смыслах. Наша попытка найти среди весомых источников некий унифицированный русскоязычный перевод не привела к успеху. Даже в зарубежных словарях и энциклопедиях по эпидемиологии список иной раз не только не соответствует по перечню оригиналу [17], но, порой, вообще не полон по пунктам [15, 32]. Такая же картина наблюдается для пособий [18, 23, 46], для документов международных организаций [56, 123] и многих других источников, которые нами намечено привести в Сообщении 3. В опубликованном в 1996 г. исследовании [125], посвященном анализу того, как различными авторами используются критерии причинности, также отмечалась вольность в обращении с ними: “В обзорах часто исключают и иногда изменяют критерии без объяснения причин таких изменений (“Reviews often excluded and sometimes altered criteria without giving reasons for these changes”). Спустя десятилетие и более, похоже, ничего не изменилось [15, 32, 46, 56, 123]. В связи со всей этой разноголосицей мы выбрали для пояснений пунктов-критериев зарубежное пособие по философии естественных наук [14], но и оно не лишено вольности в смыслах (см. в табл. 1 ниже пункт “Эксперимент”).

28. Статья А.В. Hill, 1953 [128] посвящена роли экспериментального подхода в эпидемиологии, который рассматривается как приемы наблюдений, начиная от J. Snow середины 19-го века с его определением причин холеры в Лондоне, продолжая эпидемией краснухи в начале 20-го века и заканчивая раком легкого вследствие курения. Для последнего феномена сравниваются возможности эксперимента (включая опыты на животных) и наблюдения. Хотя указывается, что эксперимент имеет больше возможностей и способен повысить силу доказательства (strengthened the evidence), тем не менее, для исследования эффектов у человека надо “возвращаться к человеку”

(“...invariably return to man for the final proof or proofs”). Затем обсуждаются так называемый “полевой (field) эксперимент” (в районе, городе и т.п., рассматриваемых как лаборатория), а также клинические испытания того времени, со всеми сложностями в плане групп сравнения. Словом, работа [128] описывает методологические приемы при проведении эпидемиологических исследований, мало отличаясь, по сути, от публикаций на эту же тему, изданных спустя порядка 50 лет [4, 14, 18, 23, 24, 33, 34, 47] (и др.).

29. В 1996 г. E.L. Wynder писал: “В 1957 г. Бредфорд Хилл сообщил о критериях причинности, которые стали основой для первого доклада Главного врача США о последствиях курения от 1964 г.” (“...in 1957, Bradford Hill reported criteria on causation that became the framework of the first Surgeon General’s Report on Smoking and Health in 1964”) [130] (цитировано по [131]). Это, однако, ошибка, на что вскоре указал P.V. Hamill, дав обоснованное опровержение, на которое E.L. Wynder ничего не ответил в своем “Reply” [131].

30. Хотя вопросник по “предосторожностям” при установлении причинных ассоциаций из H.F. Dorn, 1953 [132] представляет скорее исторический интерес, его все же уместно привести, чтобы стало ясно: при всей полезности доньше, это не то, что позднее назвали комплексом правил/критериев, руководящих принципов и др. (см. выше прим. 2). Семь априорных вопросов (не принципов или правил) из [132] следующие: 1) Какова гипотеза или гипотезы, которые необходимо проверить? Четкая формулировка проверяемой гипотезы имеет важное значение для того, чтобы решить, какие направления должны быть включены в исследование, и какие виды данных должны быть собраны. 2) Какие конкретные элементы информации необходимы для проверки или опровержения гипотез? Можно ли их получить с достаточной надежностью, чтобы гарантировать начало исследования? 3) Как было проведено исследование, если бы его можно было бы выполнить с помощью контролируемых экспериментов? Ответ на этот вопрос часто не только полезен при планировании ретроспективного исследования, но также может помочь в определении того, стоит ли делать его вообще. 4) Как выбрать образец (sample) группы индивидумов, включенных в исследование? 5) Какие уклоны могут возникать либо в результате селекции, либо из-за неспособности получить информацию о каждом индивидуме в выборке? 6) Как выбрать контрольную группу? 7) Какие другие гипотезы могут объяснять наблюдаемый эффект?

31. Статья [134] была издана в мае 1955 г., в то время как про месяц публикации работы E.C. Hammond, 1955 [133] у нас данных нет. По-

этому порядок следования разделов, посвященных двум этим временным вехам, произволен.

32. “Postulates for human carcinogens: 1) The relative risk must rise in proportion to the degree of exposure. 2) Rates among specific population groups must be consistent with the distribution of the agent. 3) Withdrawal, reduction or modification of the agent in a population group must be followed by a decrease in incidence of a given cancer after a suitable latent period. 4) The agent should be shown to be carcinogenic to some animal species (not obligatory)” [120]. “Postulates for causative Factors: 1) The greater and more prolonged the exposure to the factor, the greater the risk of the population involved. 2) The epidemiological pattern should be consistent with the distribution of the factor. 3) A removal or a reduction of the factor for a given population group should be followed by a reduction in the incidence of disease” [121].

33. В работе 1957 г. [135] А.М. Lilienfeld представил схему конечного эффекта от мультиплетного воздействия ряда этиологических факторов $A_1 - A_n$ (“Chain of Causal Relationship”). Хотя и действуя независимо, эти факторы в результате приводят к совместному эффекту на клеточном уровне, который и обуславливает заболевание. Схема похожа на разобранный в Сообщении 1 [1] “пирог причинности” К. Rothman от 1976 г. [136]. В том сообщении мы упоминали [1], что ряд авторов и до К. Rothman разрабатывали идею о совокупности и взаимодействии различных причин для единого следствия, но А.М. Lilienfeld назван не был, хотя его работа 1957 г. [135] – более ранняя, чем цитированные в [1] предшественники. Отметим в очередной раз вольность с приоритетами: ни в одной известной нам публикации К. Rothman на тему причинности эффектов имя А.М. Lilienfeld не упоминается [20, 136] (и еще пять работ 1988–2017 гг.; дополнительные ссылки см. в [1]). Хотя, конечно, истоки понятия о многопричинных явлениях уходят в философию Дж. Милля [9] (положение, что реальная причина эффекта (достаточное условие) является совокупностью ряда необходимых условий [137]).

34. “Therefore, a factor may be defined as a cause of a disease, if the incidence of the disease is diminished when exposure to this factor is likewise diminished” [135].

35. В резюме [27] предложены следующие “ориентиры” для определения того, является ли “характеристика” (т.е. фактор) этиологической причиной хронической патологии: 1) Предполагаемая характеристика (фактор) должна встречаться чаще у индивидуумов с данной болезнью, чем у лиц без заболевания, или 2) У индивидуумов с фактором должны чаще развиваться заболевания, чем у лиц без него. 3) Наблюдаемая связь между фактором и заболеванием должна быть проверена на обоснованность путем исследования

связи между фактором и другими заболеваниями, и, если возможно, изучением связи аналогичных либо родственных факторов с рассматриваемым заболеванием. Предполагаемый фактор будет специфически связан с заболеванием, когда результаты подобного исследования покажут, что сходных соотношений не существует с другими факторами или заболеваниями, [или] если подобные ассоциации непредсказуемы, исходя из физиологических, патологических, экспериментальных или эпидемиологических оснований. В целом, чем ниже частота других ассоциаций, тем выше специфика первоначальной наблюдаемой ассоциации и тем выше обоснованность причинного вывода.

36. “The multiple approach, i.e., the investigation of the effect of a specific factor on a disease through a number of different independent types of observations, if each independently indicates the same relationship, reduces the chance that results are due to extraneous factors and increases the significance of the findings” [27].

37. “Specificity of effect must be interpreted in terms of the degree of association of the characteristic with the disease” [28].

38. “In making these judgments one must take into account the degree and the biologic plausibility of the association, which is dependent upon our general knowledge of the biology of these specific diseases” [28]. В качестве примера важности критерия “Биологическое правдоподобие” А.М. Lilienfeld привел гипотетическую ассоциацию между курением и вросшими ногтями на ногах. Эта связь не будет интерпретирована как причинная, просто исходя из текущего биологического знания [28].

39. “The incidence of the disease should increase in relation to the duration and intensity (dose) of the suspected factor” [8, 13].

40. В основных источниках по истории вопроса о развитии критериев причинности [16, 58, 59, 62] данные о вкладе А.М. Lilienfeld оказались неполными.

41. Р.Е. Sartwell указывал в [139], что, к примеру, фактор алкоголя вызывает множество разных патологий, например гастрит, цирроз печени и психозы. Равным образом, стрептококк вызывает воспаление горла, отит, послеродовой сепсис, остеомиелит и ряд других заболеваний. Поэтому использование концепции специфичности привело бы, мол, к отрицанию причинной обусловленности для каждого из них (добавим здесь от себя: кроме одной условно зафиксированной в плане причинности патологии). Следует отметить недоучет Р.Е. Sartwell взглядов А.М. Lilienfeld на проблему специфичности, которая несколько снимается сравнением силы ассоциации фактора с разными последствиями (см. выше).

42. "...some points which should affect the weight given to epidemiologic evidence for the hypothesis that some environmental factor (E) is an etiologic agent (or vector for the etiologic agent) of a chronic disease" [139].

43. "Judgments of causality followed predetermined criteria on the associations between smoking and a disease entity or process. The elucidation, exposition and application of these criteria were a notable epidemiologic accomplishment of the Advisory Committee, whose members learned from each other and taught each other the rules and scientific precepts of the individual disciplines" [152].

44. "In 1964 Richard Shilling persuaded me to become the first President of the new Section of Occupational Medicine of the Royal Society of Medicine. My presidential address was "The Environment and Disease—Association or Causation?" There is here a question of priority. I had been thinking on these lines for a long time and at about that time someone wrote a similar article in the US Surgeon General's Report on smoking and lung cancer. Had I seen it? — I think I probably had—but I elaborated on it and presented it in a talk that I gave to the 100th meeting of the Medical Section of the Royal Statistical Society (held in the [London] School). This was not published so I took it up again, further elaborated it and used it as my Presidential Address. And later I transferred it to my short textbook as a final chapter. The question of priority (it does not matter a damn to me) turns on whether I had seen the Surgeon General's report or not. I would guess I had, made a mental note of it and developed it. This is what I wrote to some US prof who wrote to ask me about it (1985/86)" [155] (цитировано по [62]).

45. "The "Criteria for the causal nature of an association" were first put forth by Sir Austin Bradford Hill [17] but have been described in various forms since, each with some modification. Probably the best known description of them was in the first Surgeon General's Report on Smoking and Health [78] published in 1964" [159].

46. "The best known criteria are those proposed in 1965 by Bradford-Hill to help evaluate evidence linking cigarette smoking with lung cancer [17]" [160].

47. "In the 1950s, epidemiologists grappled with the issue of causality, and Yerushalmy and Palmer, drawing upon the Bradford Hill epidemiology criteria as well as the Koch Henle postulates for establishing causation for infectious diseases, developed a set of proposed criteria for causality. These evolved, after considerable deliberation with other epidemiologists, into five criteria for the causal nature of an association" [161].

48. "1) A.B. Hill's reference [17] is short and sweet, while the title of the Surgeon's General's "Smoking Report" [78] is very cumbersome and not easy to find or to get exactly right. 2) Hill's presentation is more gracefully stated and is easier reading. Abe Lilienfeld

preferred it as "logically more elegant" [162]. 3) Some authors have not read either of the original sources and use someone else's referencing for convenience. 4) The reference to Hill has become much more popular in the literature, thus perpetuating its more frequent use" [131].

49. "It would seem that the clearest and most accurate referencing would be something like: "...first propounded by the Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health [78] and later expanded and refined by A.B. Hill [17]" [131].

50. При этом работы вложившего массу сил в методологию и социологию критериев причинности (см. в [21]), автора первой монографии на тему (1973) [68], М.В. Susser, практически не используются, равно как и наиболее исчерпывающий, на наш взгляд, комплекс причинных "постулатов" А.С. Evans (1976) [8, 13] (запланировано рассмотреть в Сообщении 3). Указанный факт виден в том числе из специального исследования частоты применения в работах критериев причинности, предложенных разными авторами [125]. Хотя данные в [125] и были получены для периода с 1985 по 1994 г., с того времени, на наш взгляд, ничего не изменилось.

51. "One of the most important papers published in the 20th century with thoughts on the epidemiological basis of disease causation" [172].

52. Кратко о биографии Austin Bradford Hill. Участник Первой Мировой войны (пилот), А.В. Hill был комиссован из-за туберкулеза, но потом выздоровел. Получив степень по экономике в Лондонском университете, с 1922 г. он занялся исследованиями в области био- и медицинской статистики [124], достигнув в ней настолько высокого уровня, что рассматривается как один из столпов этого направления (монография А.В. Hill от 1937 г., "Principles of medical statistics", издавалась вплоть до 1977 г.; в 1962 г. вышел сборник его работ по статистическим методам в медицине) [124, 173]. А.В. Hill являлся пионером внедрения рандомизированных клинических испытаний в медицину (изобретатель подхода Р. Фишер исходно применил его в сельском хозяйстве [5, 89, 174, 175]); сама же идея такого эксперимента была простимулирована (stimulated), согласно [175], вновь никем иным, как философом Д. Юмом). Начиная с 1920-х годов, А.В. Hill был выполнен целый ряд эпидемиологических изысканий [124, 156] (главные из работ, посвященные доказательству связи между курением и раком легкого, рассматривались выше; удостоен за них вместе с R. Doll рыцарского звания). Наравне с М. Greenwood, А.В. Hill считается основателем эпидемиологии "ранней генерации", 1930-х годов (всего для 20-го века насчитывают три генерации) [173]. При проведении эпидемиологических и клинических исследований А.В. Hill значитель-

ное внимание уделял медицинской этике [156]. Помимо постов в ряде статистических подразделений, он стоял у истоков профессиональной медицины Великобритании, работал в Комитете по безопасности лекарственных препаратов, являлся деканом (Dean) Лондонской школы гигиены и тропической медицины, а также имел многие другие официальные обязанности. Некоторые авторы именно с большим официальным весом и авторитетом А.В. Хилла в области медицинской статистики и эпидемиологии первой половины 20 в. связывают тот факт, что разработанные иными исследователями критерии носят его имя [149, 154] (“...названные в честь сэра Бредфорда Хилла” [176]). За свою долгую жизнь (напомним даты: 1897–1991) Хиллом была написана масса публикаций, охвативших период с 1925 г. по 1990 г. Отмечается нередко неформальный и интуитивный подход этого автора к вопросам работы и жизни [124]. Другие подробности биографии А.В. Хилла можно найти в источниках [124, 156, 175, 177–180] (в англоязычной Wikipedia сведений мало).

53. О том, что “до Хилла” имелись, по крайней мере, пять критериев из доклада 1964 г. [78], нам встретились два упоминания в русскоязычных источниках: пособие В.В. Власова [18] и презентация лекции Н.И. Брико (критерии Хилла в ней вообще не называются) [24]. В учебнике по инфекционным заболеваниям и эпидемиологии от 2007 г. (авторы В.И. Покровский и др., в том числе Н.И. Брико) [181] в соответствующем разделе приведен “набор принципов установления причинности”, числом семь, и в весьма оригинальном виде (в частности, критерий “Временной характер” почему-то разделился на два одинаковых по смыслу). Упоминания о Хилле или о ком-либо еще из установивших критерии причинности в [181] отсутствуют. Что же касается предшественников Хилла 1953–1960 гг., то, скорее всего, о них никаких сведений в русскоязычных публикациях нет.

54. В своем обзоре методов внутренней дозиметрии (по большей части для воздействий ¹³¹I на щитовидную железу) [170] мы обнаружили, что основная, стандартная формула расчета дозы внутреннего облучения от инкорпорированных радионуклидов (разработана рядом автором в 1942–1956 гг.; десятилетиями представлена в справочниках и учебных пособиях) весьма варьирует в конкретных статьях не только в плане самой формулы (хотя на ее основе в клинике рассчитывают дозы), но и в плане относимых к ней персоналий разработчиков (в разных источниках комбинируются в самых причудливых сочетаниях, причем имеются различные элиминации имен). “Историческая реконструкция” показала, впрочем, что какой-либо умысел отсутствует: стохастика в именах возрастала от десятилетия к

десятилетию по мере удаления от 1950–1960-х гг., когда корректность еще как-то соблюдалась.

55. Нельзя не упомянуть и такого современно нам американского эпидемиолога, как Douglas L. Weed, для которого в настоящем сообщении было процитировано наибольшее число источников по теме, если не считать R. Doll (притом что работы последнего – это эффекты курения и биографические очерки). Согласно PubMed и др. информации, за 1986–2018 гг. D.L. Weed было опубликовано порядка 20 объемных работ по различным аспектам темы каузальности, а если добавить и смежные направления, то несколько десятков информативных аналитических и синтетических исследований. В частности, названный автор разобрал в отдельных обзорах два из наиболее спорных, вероятно, критериев причинности: в 1998 г. – “Биологическое правдоподобие” [204] (с соавтором), а в текущем, 2018 г., – “Аналогию” [205]. D.L. Weed является основателем и управляющим DLW Consulting Services, LLC – компании, специализирующейся на предоставлении экспертных консультаций и рекомендаций по проблемам на стыке науки, права, коммерции и государственной политики [206].

56. Если, безотносительно темы критериев причинности, построить зависимость между встречаемостью конструкции “causa” в документах НКДАР и годом их издания (по отдельным документам), то наблюдается некоторая тенденция к экспоненциальному росту ($r = 0,23$; $p = 0,065$; программа IBM SPSS, ver. 20). Это косвенно подтверждает, что проблема причинности эффектов в радиационной эпидемиологии все же привлекает все больше внимания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 1. С. 1–32. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and Radiation Aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations // Radiat. Biol. Radioecol. (Radiation biology. Radioecology, Moscow). 2019. V. 59. № 1. P. 1–32. (In Russian. English abstract. PubMed.)]
2. *Kuhn T.S.* Objectivity, value judgment, and theory choice // *The Essential Tension* /Ed. T.S. Kuhn. Chicago: Univ. Chicago Press, 1977. P. 320–343. (Русск. 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)
3. *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 (Address data 19.12.2018).
4. *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.
 5. *Weed D.L.* Epidemiologic evidence and causal inference // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2000. V. 14. № 4. P. 797–807.
 6. Critical assessment of the technical basis and implementation of the WRPS Hanford Site Waste Tank Farm Industrial Hygiene Program. Center for Toxicology and Environmental Health, LLC, 2016. 68 p. <https://hanfordvapors.com/wp-content/uploads/2017/03/СТЕН-Tech-Basis-Eval-Report.pdf> (Address data 19.12.2018).
 7. *Susser M.* Glossary: causality in public health science // *J. Epidemiol. Community Health.* 2001. V. 55. P. 376–378.
 8. *Evans A.S.* Causation and disease: The Henle-Koch postulates revisited // *Yale J. Biol. Med.* 1976. V. 49. № 1. P. 175–195.
 9. *Милль Д.С.* Система логики силлогистической и индуктивной: Изложение принципов доказательства в связи с методами научного исследования: Пер. с англ. Изд. 5-е, испр. и доп. М.: ЛЕНАНД, 2011, 832 с. [*Mill J.S.* A System of Logic, Ratiocinative and Inductive. 1843.]
 10. *Юм Д.* Сочинения в 2-х т. Т. 1: Пер. с англ. С.И. Церетели и др. 2-е изд., дополн. и испр. М.: Мысль, 1996. 733 с. [*Hume D.* A Treatise of Human Nature. Second edition. Oxford: Oxford University Press, 1978.]
 11. *Parascandola M., Weed D.L., Dasgupta A.* Two Surgeon General’s reports on smoking and cancer: a historical investigation of the practice of causal inference // *Emerg. Themes Epidemiol.* 2006. V. 3. Art. 1. 11 p. <https://doi.org/10.1186/1742-7622-3-1>. <http://www.ete-online.com/content/3/1/1> (Address data 19.12.2018). <https://doi.org/10.1186/1742-7622-3-1>
 12. *Ward A.C.* The role of causal criteria in causal inferences: Bradford Hill’s ‘aspects of association’ // *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2009. V. 6. № 2. 22 p. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-6-2>
 13. *Evans A.S.* Causation and disease: a chronological journey. The Thomas Parran Lecture // *Am. J. Epidemiol.* 1978. V. 108. № 4. P. 249–258.
 14. *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.
 15. A Dictionary of Epidemiology / Ed. J.M. Last. Oxford: Oxford University Press, 2001. [Эпидемиологический словарь под редакцией Дж. М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации: Пер. с англ. под ред. В.В. Власова (отв. ред.) и др. М.: Открытый институт здоровья в рамках проекта “Глобус”, 2009. 316 с.]
 16. *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.
 17. *Hill B.A.* The environment and disease: association or causation? // *Proc. R. Soc. Med.* 1965. V. 58. P. 295–300.
 18. *Власов В.В.* Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 464 с. [*Vlasov V.V.* Epidemiology. Second Edition, rev. М.: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (in Russian.)]
 19. *Charlton B.G.* Attribution of causation in epidemiology: chain or mosaic? // *J. Clin. Epidemiol.* 1996. V. 49. № 1. P. 105–107.
 20. *Rothman K.J., Greenland S.* Causation and causal inference in epidemiology // *Am. J. Public Health.* 2005. V. 95. Suppl 1. P. S144–S150.
 21. *Weed D.L.* On the use of causal criteria // *Int. J. Epidemiol.* 1997. V. 26. № 6. P. 1137–1141.
 22. *Kaufman J.S., Poole C.* Looking back on “causal thinking in the health sciences” // *Annu. Rev. Public Health.* 2000. V. 21. P. 101–119.
 23. *Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H.* Clinical Epidemiology: The Essentials. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996. [*Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.]
 24. *Брико Н.И.* Эпидемиологический подход к изучению болезней человека и основы доказательной медицины: Лекция. М.: Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова, 2007. <https://stud-files.net/preview/1350459/page:5/> (дата обращения 19.12.2018). [*Briko N.I.* Epidemiological approach to the study of human diseases and the basis of Evidence-Based Medicine. Lecture. I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. 2007. (In Russian). <https://stud-files.net/preview/1350459/page:5/> (Address data 19.12.2018).]
 25. *Шкарин В.В., Ковалишена О.В.* Вопросы этиологии новых инфекций // *Медицина в Кузбассе.* 2013. Т. 12. № 2. С.13–21. <http://globalf5.com/Zhurnaly/Medicina/Medicina-v-Kuzbasse/vypusk-2013-2> (дата обращения 19.12.2018). [*Shkarin V.V., Kovalishena O.V.* Aspects of new infections etiology // *Medicine in Kuzbass.* 2013. V. 12. № 2. P. 13–21. (in Russian. Engl. abstr.) (Address data 19.12.2018)]
 26. *Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А.* Радиобиология человека и животных. М.: Высш. школа, 2004. 549 с. [*Yarmonenko S.P., Wainson A.A.* Radiobiology of Humans and Animals. Moscow: Visshaya Shkola, 2004. 549 p. (in Russian)]
 27. *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.

28. *Lilienfeld A.M.* On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases: some comments // *J. Chronic Dis.* 1959. V. 10. № 1. P. 41–46.
29. *Fredericks D.N., Relman D.A.* Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's Postulates // *Clin. Microbiol. Rev.* 1996. V. 9. № 1. P. 18–33.
30. *Gerstman B.B.* *Epidemiology Kept Simply: Introduction to Traditional and Modern Epidemiology* (3rd ed.). Oxford: John Wiley & Sons, 2013. 478 p.
31. *Evans A.S.* Causation and disease: effect of technology on postulates of causation // *Yale J. Biol. Med.* 1991. V. 64. № 5. P. 513–528.
32. *Gay J.* *Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine Glossary: Terminology Specific to Epidemiology.* 2005.
<http://people.vetmed.wsu.edu/jmgay/courses/GlossEpi-Terminology.htm> (Address data 19.12.2018).
33. *Bhopal R.S.* *Concepts of Epidemiology: An integrated introduction to the ideas, theories, principles and methods of epidemiology.* Oxford: Univer. Press, 2002. 317 p.
34. *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> (Address data 19.12.2018).
35. *Clarke B.* Causation in medicine: postulates and pluralism? Department of Science and Technology Studies. UCL. Proposal and presentation // British Society for the Philosophy of Science: (BSPS) Conference 2008.
http://www.homepages.ucl.ac.uk/~zchatt3/BSPS_2008_Presentation_03.pdf (Address data 19.12.2018).
36. *Hall P.A., Lemoine N.R.* Koch's postulates revisited // *J. Pathol.* 1991. V. 164. № 4. P. 283–284.
37. *Falkow S.* Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity // *Rev. Infect. Dis.* 1988. V. 10. Suppl. 2. P. S274–S276.
38. *Falkow S.* Molecular Koch's postulates applied to bacterial pathogenicity – a personal recollection 15 years later // *Nat. Rev. Microbiol.* 2004. V. 2. № 1. P. 67–72.
39. *Inglis T.J.* Principia aetiologica: taking causality beyond Koch's postulates // *J. Med. Microbiol.* 2007. V. 56. Pt. 11. P. 1419–1422.
40. *Brown M.S., Goldstein J.L.* Koch's postulates for cholesterol // *Cell.* 1992. V. 71. № 2. P. 187–188.
41. *Fouchier R.A.M., Kuiken T., Schutten, M. et al.* Aetiology: Koch's postulates fulfilled for SARS virus // *Nature.* 2003. V. 423. № 6937. P. 240.
42. *Walker L., Levine H., Jucker M.* Koch's postulates and infectious proteins // *Acta Neuropathol.* 2006. V. 112. № 1. P. 1–4.
43. *Joles J.A.* Statins and small GTPases: Koch's postulates and chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. V. 23. № 2. P. 433–438.
44. *Siavoshi F., Sanjeev P.* Candida accommodates non-culturable *Helicobacter pylori* in its vacuole – Koch's postulates aren't applicable // *World J. Gastroenterol.* 2018. V. 24. № 2. P. 310–314.
45. *Gradmann C.* A spirit of scientific rigour: Koch's postulates in twentieth-century medicine // *Microbes Infect.* 2014. V. 16. № 11. P. 885–892.
46. Канцерогенез / Под ред. Д. Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. 576 с. [Carcinogenesis / Pod red. D.G. Zaridze. M.: Meditsina, 2004. 576 p. (In Russian)]
47. *Pai M.* *Fundamentals of Epidemiology. Lectures.* McGill University, Montreal, Canada, 2014.
<https://www.teachepi.org/courses/fundamentals-of-epidemiology/> (Address data 19.12.2018).
48. *Fairlie I.* Commentary: childhood cancer near nuclear power stations // *Environmental Health.* 2009. V. 8. № 1. Article 43. 12 p. .
<https://doi.org/10.1186/1476-069X-8-43>
49. *Ulsh B.A.* The new radiobiology: returning to our roots // *Dose Response.* 2012. V. 10. № 4. P. 593–609.
50. *Walsh D., McCartney G., Collins C. et al.* History, politics and vulnerability: explaining excess mortality in Scotland and Glasgow // *Public Health.* 2017. V. 151. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.05.016>
51. *Degelman M.L., Herman K.M.* Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017. V. 17. P. 207–216.
52. *Grant W.B.* A review of the evidence supporting the vitamin D-cancer prevention hypothesis in 2017 // *Anti-cancer Res.* 2018. V. 38. № 2. P. 1121–1136.
53. WHO. Principles of Studies on Diseases of Suspected Chemical Etiology and their Prevention. Geneva: World Health Organization; 1987. (Environmental Health Criteria; 72). 79 p.
54. EPA. The Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Risk Assessment Forum U.S. Environmental Protection Agency Washington, DC. EPA/630/P-03/001F, 2005. 166 p.
55. МАИР. Принципы, правила и процедуры, используемые МАИР при оценке риска канцерогенности для человека различных факторов: Пер. с англ. М.А. Забежинского // *Вопр. онкологии.* 2007. Т. 53. № 6. С. 621–641. [MAIR. Printsipy, pravila i protsedury, ispol'zuemye MAIR pri otsenke riska cancerogennosti dlya cheloveka razlichnyh phactorov: per. s angl. M.A. Zabezhinskogo // *Voprosy onkologii.* 2007. V. 54. №6. P.621--641 (In Russian)]
56. BEIR VII Report 2006. Phase 2. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, – National Research Council.

- <http://www.nap.edu/catalog/11340.html> (Address data 19.12.2018).
57. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. New York: United Nations, 2015. 86 p.
 58. *Lower G.M., Kanarek M.S.* Conceptual/operational criteria of causality: relevance to systematic epidemiologic theory // *Med. Hypotheses*. 1983. V. 11. P. 217–244.
 59. *Andersen H.* History and philosophy of modern epidemiology. Based on a talk delivered at the &HPS Conference, Pittsburgh, October 2007. <http://philsci-archiv.pitt.edu/4159/> (Address data 19.12.2018).
 60. *A History of Epidemiologic Methods and Concepts / Ed. A. Morabia.* Basel: Birkhauser Verlag, 2004. 405 p.
 61. *Encyclopedia of Epidemiology. Two Volume Set / Ed. S. Boslaugh.* Saint Louis University, SAGE Publications, Inc, 2008. 1240 p.
 62. *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.
 63. *Morabia A.* On the origin of Hill's causal criteria // *Epidemiology*. 1991. V. 2. № 5. P. 367–369.
 64. *Weed D.L.* Causal criteria and popperian refutation // *Causal inference / Ed. K.J. Rothman.* Mass., USA, Epidemiology Resources Inc., 1988. P. 15–32.
 65. *Parascandola M.* Two approaches to etiology: the debate over smoking and lung cancer in the 1950s // *Endeavour*. 2004. V. 28. № 2. P. 81–86.
 66. *Thygesen L.C., Andersen G.S., Andersen H.* A philosophical analysis of the Hill criteria // *J. Epidemiol. Community Health*. 2005. V. 59. № 6. P. 512–516.
 67. *Prior M., Mostrom M., Coppock R., Florence Z.* Report Environmental Health Scoping Study at Bruce Heavy Water Plant. Atomic Energy Control Board under its Regulatory Research and Support Program. Ottawa, Canada. AECB Project № 3.168.1. 1995. 83 p.
 68. *Susser M.* Causal Thinking in the Health Sciences: Concepts and Strategies of Epidemiology. New York: Oxford Univ. Press, 1973. 181 p.
 69. *Susser M.* Epidemiology in the United States after World War II: the evolution of technique // *Epidemiol. Rev.* 1985. V. 7. P. 147–177.
 70. *Wing S.* Basics of radiation epidemiology // *Radiation Health. Effects / Ed. by G.M. Burdman, L. Kaplan.* Seattle: Hanford Health Information Network, 1994. <http://www.geocities.ws/irradiated45rems/7page6.html> (Address data 19.12.18).
 71. *Parascandola M.* Causes, risks, and probabilities: probabilistic concepts of causation in chronic disease epidemiology // *Prev. Med.* 2011. V. 53. № 4–5. P. 232–234.
 72. *Hirohata T.* Epidemiological studies in Japan // *J. Epidemiol.* 1996. V. 6. № 3. Suppl. P. S13–S17.
 73. *Ridge C.A., McErlean A.M., Ginsberg M.S.* Epidemiology of lung cancer // *Semin. Intervent. Radiol.* 2013. V. 30. № 2. P. 93–98.
 74. *Doll R.* Tobacco: a medical history // *J. Urban Health*. 1999. V. 76. № 3. P. 289–313.
 75. *Ruegg T.A.* Historical perspectives of the causation of lung cancer: nursing as a bystander // *Global Qualitative Nursing Research*. 2015. 1–12. . <https://doi.org/10.1177/2333393615585972>
 76. *Proctor R.N.* The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll // *Tob. Control*. 2012. V. 21. № 2. P. 87–91.
 77. *Ochsner A.* Corner of history. My first recognition of the relationship of smoking and lung cancer // *Prev. Med.* 1973. V. 2. № 4. P. 611–614.
 78. United States Department of Health, Education and Welfare (USDHEW). Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service Publication No. 1103. Washington DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare. 1964. 387 p. <https://profiles.nlm.nih.gov/ps/access/nbbmq.pdf> (Address data 19.12.2018).
 79. *Doll R., Hill A.B.* Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report // *Br. Med. J.* 1950. V. 2. № 4682. P. 739–748.
 80. National Cancer Institute. Cigars: Health Effects and Trends. Smoking and Tobacco Control Monograph No. 9. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1998. NIH Publication № 98-4302. 248 p. <https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/9/index.html> (Address data 19.12.2018).
 81. *Lee P.N., Forey B.A., Coombs K.J.* Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer // *BMC Cancer*. 2012. V. 12. Art. 385. 90 p. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-385>
 82. *Андреева Т.И., Красовский К.С.* Табак и здоровье. Киев, 2004. 224 с. <http://infohookah.ru/wp-content/uploads/2017/10/tetrad1.pdf> (дата обращения 19.12.2018). [*Andreeva T.I., Krasovsky K.S.* Tobacco and Health. Kiev, 2004. 224 p. (in Russian) <http://infohookah.ru/wp-content/uploads/2017/10/tetrad1.pdf> (Address data 19.12.2018).]
 83. *DeBakey M.* Carcinoma of the lung and tobacco smoking: a historical perspective // *The Ochsner J.* 1999. V. 1. № 3. P. 106–108.
 84. *Smith G.D., Egger M.* The first reports on smoking and lung cancer: why are they consistently ignored? // *Bull. World Health Organ*. 2005. V. 83. № 10. P. 799–800.
 85. *Bachinger E., McKee M.* Tobacco policies in Austria during the Third Reich // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2007. V. 11. № 9. P. 1033–1037.
 86. *Merrill R.* Introduction to Epidemiology. 5th Ed. Jones & Bartlett Learning, 2009. 418 p.

87. *Spiro S.G., Silvestri G.A.* One hundred years of lung cancer // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. V. 172. № 5. P. 523–529.
88. *Rojo A.M.L.* Фишер. Статистический вывод. Возможно да, возможно, нет. Наука. Величайшие теории. Вып. 47: Пер. с итал. М.: ООО “Де Агостини”, 2015. 176 с. <https://www.goodreads.com/series/191514> (дата обращения 19.12.2018). [*Rojo A.M.L.* Fisher. Statistical Conclusion. Maybe Yes, Maybe Not. The science. The Greatest Theories: Issue 47: Trans. with ital. М.: De Agostini LLC, 2015. 176 p. (in Russian) <https://www.goodreads.com/series/191514> (Address data 19.12.2018).]
89. *Christopher B.* Why the father of modern statistics didn't believe smoking caused cancer // *Priceonomics*. 2016. <https://priceonomics.com/why-the-father-of-modern-statistics-didnt-believe/> (Address data 19.12.2018).
90. *Wynder E.L., Graham E.A.* Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases // *J. Am. Med. Assoc.* 1950. V. 143. № 4. P. 329–336.
91. *Doll R., Hill A.B.* A study of the aetiology of carcinoma of the lung // *Br. Med. J.* 1952. V. 2. № 4797. P. 1271–1286.
92. *Doll R., Hill A.B.* The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report // *Br. Med. J.* 1954. V. 1. № 4877. P. 1451–1455.
93. *Doll R., Hill A.B.* Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors // *Br. Med. J.* 1956. V. 2. № 5001. P. 1071–1081.
94. *Hammond E.C., Horn D.* The relationship between human smoking habits and death rates: a follow-up study of 187,766 men // *J. Am. Med. Assoc.* 1954. V. 155. № 15. P. 1316–1328.
95. The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress: a Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. 1081 p.
96. *Fisher R.* Dangers of cigarette-smoking // *Br. Med. J.* 1957. V. 2. P. 297–298.
97. *Fisher R.A.* Cigarettes, cancer, and statistics // *Reproduced from the Centennial Review.* 1958. V. 2. P. 151–166.
98. *Fisher R.A.* Lung cancer and cigarettes // *Nature.* 1958. V. 182. № 4628. P. 108. (2 pages.)
99. *Fisher R.A.* Cancer and smoking // *Nature.* 1958. V. 182. № 4635. P. 596. (2 pages.)
100. *Fisher R.A.* Smoking: The cancer controversy. Some attempts to assess the evidence. Edinburgh & London: Oliver and Boyd, 1959. 17 p.
101. *Doll R.* Proof of causality: deduction from epidemiological observation // *Perspect. Biol. Med.* 2002. V. 45. № 4. P. 499–515.
102. *Davies D.F.* A review of the evidence on the relationship between smoking and lung cancer // *J. Clin. Epidemiology.* 1960. V. 11. № 6. P. 579–614.
103. *Ellenberg J.* How Not to be Wrong: the Power of Mathematical Thinking. New York: Penguin Press, 2014. [*Элленберг Д.* Как не ошибаться. Сила математического мышления. М.: ООО “Манн, Иванов и Фербер”, 2017. 576 с.]
104. *Berkson J.* The statistical study of association between smoking and lung cancer // *Mayo Clin. Proc.* 1955. V. 30. № 15. 319–348.
105. *Berkson J.* Smoking and lung cancer: some observations on two recent reports // *J. Am. Stat. Assoc.* 1958. V. 53. № 281. P. 28–38.
106. *Berkson J.* Statistical investigation of smoking and cancer of the lung // *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 1959. V. 34. № 8. P. 206–24a.
107. *Berkson J.* Smoking and cancer of the lung // *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 1960. V. 35. P. 367–385.
108. Government report nails down smoking hazards. Verdict on cigarets: guilty as charged (One expert's convincing study leaves another ‘very doubtful’) // *Life Magazine (Time Inc.).* 1964. V. 56. № 4. (Jan. 24). P. 56A–64. (В Интернете есть в виде Google-book.)
109. *Mendes E.* The study that helped spur the U.S. Stop-Smoking Movement // *American Cancer Society.* 2014. <https://www.cancer.org/latest-news/the-study-that-helped-spur-the-us-stop-smoking-movement.html> (Address data 19.12.2018).
110. *Crow J.F. C.C.* Little, cancer and inbred mice // *Genetics.* 2002. V. 161. № 4. P. 1357–1361. <http://www.genetics.org/content/161/4/1357.figures-only> (Address data 19.12.2018).
111. *Cummings K.M., Brown A., O'Connor R.* The cigarette controversy // *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 2007. V. 16. № 6. P. 1070–1076.
112. *Akerlof G.A., Shiller R.J.* Phishing for Phools: The Economics of Manipulation and Deception. Princeton, NJ, US: Princeton Univer. Press, 2015. *Акерлоф Д., Шиллер М.* Охота на простака. Экономика манипуляций и обмана: Пер. с англ. Э.В. Кондуковой. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2017. 320 с.
113. *Petticrew M.P., Lee K.* The ‘Father of Stress’ meets ‘Big Tobacco’: Hans Selye and the tobacco industry // *Am. J. Public Health.* 2011. V. 101. № 3. P. 411–418.
114. Smoke and TOBACCO. All about... Pinterest. Photo: A stresszelmeletet Selye Janos – Hans Selye – dolgoz-tas ki. <https://www.pinterest.com/ctvirag/smoke-and-tobacco-all-about/> (Address data 19.12.2018).
115. *Keys A.* Atherosclerosis: a problem in newer public health // *J. Mt. Sinai. Hosp.* 1953. V. 20. № 2. P. 118–139.

116. *Yerushalmy J., Hilleboe H.E.* Fat in the diet and mortality from heart disease // *N.Y. State J. Med.* 1957. V. 57. № 14. P. 2343–2354.
117. *Keys A., Aravanis C., Blackburn H. et al.* Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease / Ed. A. Keys. Cambridge, MA: Harvard Univer. Press, 1980. 381 p.
118. *Cassel J.* The contribution of the social environment to host resistance: the Fourth Wade Hampton Frost Lecture // *Am. J. Epidemiol.* 1976. V. 104. № 2. P. 107–123.
119. *Wynder E.L.* The identification of causal factor in non-communicable disease by statistical means // *Controversy in Internal Medicine* / Ed. F.J. Ingelfinger et al. Philadelphia: Saunders, 1966. V. 2. P. 649–658.
120. *Wynder E.L.* Environmental causes of cancer in man // *Med. Clin. North America.* 1956. V. 40. № 3. P. 624–643.
121. *Wynder E.L., Day E.* Some thoughts on the causation of chronic disease // *J. Am. Med. Assoc.* 1961. V. 175. № 11. P. 997–999.
122. *Susser M.* Judgement and causal inference: criteria in epidemiologic studies // *Am. J. Epidemiol.* 1977. V. 105. № 1. P. 1–15.
123. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. New York: United Nations, 2008. P. 17–322.
124. *Armitage P.* Obituary: Sir Austin Bradford Hill, 1897–1991 // *J. R. Statist. Soc. A.* 1991. V. 154. № 3. P. 482–484.
125. *Weed D.L., Gorelic L.S.* The practice of causal inference in cancer epidemiology // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996. V. 5. № 4. P. 303–311.
126. *Morabia A.* Hume, Mill, Hill, and the sui generis epidemiologic approach to causal inference // *Am. J. Epidemiol.* 2013. V. 178. № 10. P. 1526–1532.
127. *Scheutz F., Poulsen S.* Determining causation in epidemiology // *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1999. V. 27. № 3. P. 161–170.
128. *Hill A.B.* Observation and experiment // *N. Engl. J. Med.* 1953. V. 248. № 24. P. 995–1001.
129. *Doll R., Hill A.B.* Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors // *Br. Med. J.* 1964. V. 1. № 5395. P. 1399–1410. Conclusion: *Br. Med. J.* 1964. V. 1. № 5396. P. 1460–1467.
130. *Wynder E.L.* Invited commentary: response to Science article, 'Epidemiology faces its limits' // *Am. J. Epidemiol.* 1996. V. 143. № 8. P. 747–749.
131. *Hamill P.V.* Re: "Invited commentary: response to Science article, 'Epidemiology faces its limits' " The Author [Wynder E.L.] reply // *Am. J. Epidemiol.* 1997. V. 146. № 6. P. 527–528.
132. *Dorn H.F.* Philosophy of inferences from retrospective studies // *Am. J. Public Health Nations Health.* 1953. V. 43. № 6. Pt. 1. P. 77–83.
133. *Hammond E.C.* Cause and effect // *The Biologic Effects of Tobacco* / Ed. E.L. Wynder. Boston, MA: Little, Brown and Company, 1955. P. 171–196.
134. *Sartwell P.E.* Some approaches to the epidemiologic study of chronic disease // *Am. J. Public Health. Nations Health.* 1955. V. 45. № 5. Pt. 1. P. 609–614.
135. *Lilienfeld A.M.* Epidemiological methods and inferences in studies of non-infectious diseases // *Pub. Health Rep.* 1957. V. 72. № 1. P. 51–60.
136. *Rothman K.J.* Causes // *Am. J. Epidemiol.* 1976. V. 104. № 6. P. 587–592.
137. *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> (Address data 19.12.2018).
138. *Huebner R.J.* Criteria for etiologic association of prevalent viruses with prevalent diseases; the virologist's dilemma // *Ann. NY Acad. Sci.* 1957. V. 67. № 8. P. 430–445.
139. *Sartwell P.E.* On the methodology of investigations of etiologic factors in chronic diseases. Further Comments // *J. Chronic Dis.* 1960. V. 11. № 1. P. 61–63.
140. *Lilienfeld A.M.* Epidemiologic methods and inferences // *Chronic Diseases and Public Health* / Eds A.M. Lilienfeld, A.J. Gifford. Baltimore: Johns Hopkins Press, 1966. P. 99–112.
141. *Lilienfeld A.M., Lilienfeld D.E.* Foundations of epidemiology. 2nd Ed. New York: Oxford Univer. Press, 1980. 375 p.
142. *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.
143. *Stallones R.A.* To advance epidemiology // *Annu. Rev. Public Health.* 1980. V. 1. P. 69–82.
144. *Evans A.S.* Causation and Disease: A Chronological Journey. New York, NY: Plenum Medical Book Co, 1993. 238 p.
145. *Davis IV J.S.* A hypothetical common mechanism in systemic lupus. Erythematosus and rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1966. V. 9. № 4. P. 631–637.
146. *Feinstein A.R.* Clinical biostatistics. XLVII. Scientific standards vs. statistical associations and biologic logic in the analysis of causation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979. V. 25. № 4. P. 481–492.
147. *Stehbens W.E.* The concept of cause in disease // *J. Chronic Dis.* 1985. V. 38. № 11. P. 947–950.
148. *Bollet A.J.* On seeking the cause of disease // *Clin. Res.* 1964. V. 12. P. 305–310.
149. *Goodman K.J., Phillips C.V.* Hill's criteria of causation // *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science.* V. 2 / Eds B.S. Everitt, D.C. Howell. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2005 P. 818–820.
150. *Stallones R.A.* The association between tobacco smoking and coronary heart disease. Draft Report of June

- 28 to the Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health. University of Minnesota Archives, Leonard M. Schuman Papers, Box 52, "Cardiovascular". 1963. (Publ. Int. J. Epidemiol. 2015. V. 44. № 3. P. 735–743.)
151. *Kluger R.* Ashes to ashes. New York, NY: Alfred A. Knopf, 1996. 807 p.
152. *Schuman L.M.* The origins of the Report of the Advisory Committee on Smoking and Health to the Surgeon General // J. Public Health Policy. 1982. V. 2. № 1. P. 19–27.
153. *Wegman M.E.* Causation and Disease: A Chronological Journey, by Alfred S. Evans, 238 pp, with illus, New York, NY, Plenum Medical Book Co, 1993 // J. Am. Med. Assoc. 1994. V. 271. № 8. P. 632–633.
154. *Goodman S.N., Samet J.M.* Cause and Cancer Epidemiology // Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention. Fourth edition / Eds M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C. Haiman, D. Schottenfeld. New York: Oxford Univer. Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. P. 97–104.
155. *Hill A.* Bradford Hill, Sir Austin (1897–1991). (Archives of the London School of Hygiene and Tropical Medicine, reference code GB 0809 Bradford Hill). London, United Kingdom: London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1988.
156. *Doll R.* Fisher and Bradford Hill: their personal impact // Int. J. Epidemiol. 2003. V. 32. № 6. P. 929–931.
157. *Phillips C.V., Goodman K.J.* The missed lessons of Sir Austin Bradford Hill // Epidemiol. Perspect. Innov. 2004. V. 1. № 1. Article 3. 5 p. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-1-3>. <https://epi-perspectives.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-5573-1-3> (Address data 19.12.2018).
158. 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/Quant-Core/PH717_Causality/PH717_Causality_print.html (Address data 19.12.2018).
159. *Strom B.L.* Study designs available for pharmacoepidemiology studies // Pharmacoepidemiology. 3rd Edition / Ed. B.L. Strom. Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000. P. 17–30.
160. *Guess H.A.* Premarketing applications of pharmacoepidemiology // In: 'Pharmacoepidemiology'. 3rd Edition / Ed. B.L. Strom. Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000. P. 449–462.
161. *Judith K.* Determining causation from case reports // Pharmacoepidemiology. 3rd Edition / Ed. B.L. Strom. Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000. P. 525–538.
162. *Lilienfeld A.M.* The surgeon general's 'epidemiologic criteria for causality': a criticism of Burch's critique // J. Chronic Dis. 1983. V. 36. № 12. P. 837–845.
163. *Котеров А.Н., Жаркова Г.П., Бiryukov А.П.* Тандем радиационной эпидемиологии и радиобиологии для практики радиационной защиты // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2010. Т. 55. № 4. С. 55–84. [*Kotero A.N., Zharkova G.P., Biryukov A.P.* Tandem of Radiation Epidemiology and Radiation Biology for practice of Radiation Protection // Medits. Radiologiiia Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2010. V. 55. № 4. P. 55–84. (in Russian. Engl. abstr.)]
164. *Kotero A.N., Biryukov A.P.* Role of radiobiology for radiation epidemiology using for radiation protection // Int. J. Low Radiation. 2010. V. 7. № 6. P. 473–499.
165. *Ушенкова Л.Н., Котеров А.Н., Бiryukov А.П.* Неполное соответствие экспериментальных и эпидемиологических данных для частоты генной перестройки *RET/PTC* в папиллярных карциномах щитовидной железы применительно к аварии на Чернобыльской АЭС // Саратовский научно-мед. журн. 2013. Т. 9. № 4. С. 795–801. [*Ushenkova L.N., Kotero A.N., Biryukov A.P.* Imperfect conformation of experimental and epidemiological data for frequency of *RET/PTC* gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma for the Chernobyl accident // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. V. 9. № 4. P. 795–801. (in Russian. Engl. abstr.)]
166. *Котеров А.Н.* От очень малых до очень больших доз радиации: новые данные по установлению диапазонов и их экспериментально-эпидемиологические обоснования // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 2. С. 5–21. [*Kotero A.N.* From very low to very large doses of radiation: new data on ranges, definitions and its experimental and epidemiological basing // Medits. Radiologiiia Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2013. V. 58. № 2. P. 5–21. (in Russian. Engl. abstr.)]
167. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бiryukov А.П.* Зависимости доза–эффект для частоты генных перестроек *RET/PTC* в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения. Объединенный анализ радиационно-эпидемиологических данных // Радиационная биология. Радиоэкология. 2016. Т. 56. № 1. С. 5–25. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Dose-response dependences for frequency of *RET/PTC* gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma after irradiation. Simple pooling analysis of molecular epidemiological data // Radiats. Biol. Radioecol. (Radiation biology. Radioecology, Moscow). 2016. V. 56. № 1. P. 5–25. (in Russian. Engl. abstr. PubMed.)]
168. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бiryukov А.П., Самойлов А.С.* Вопрос о наступлении "Новой эры" в эпидемиологии малых доз радиации (обзор) // Саратовский научно-мед. журн. 2016. Т. 12. № 4. С. 654–662. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Samoilov A.S.* The question of a 'New Era in the Low Dose Radiation Epidemiology' approach //

- Saratov J. of Medical Scientific Research. 2016. V. 12. № 4. P. 654–662. (in Russian. Engl. abstr.)]
169. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Уйба В.В.* Риск рака щитовидной железы после воздействия ¹³¹I: объединенный анализ экспериментальных и эпидемиологических данных за семь десятилетий. Сообщение 1. Актуальность проблемы и постановка задач для цикла исследований // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2016. Т. 61. № 6. С. 25–49. [*Kotеров A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Uyba V.V.* Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I: combined analysis of experimental and epidemiological data over seven decades. Part 1. Actual problems and statement of tasks for series of researches // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2016. V. 61. № 6. P. 25–49. (in Russian. Engl. abstr.)]
170. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др.* Риск рака щитовидной железы после воздействия ¹³¹I: объединенный анализ экспериментальных и эпидемиологических данных за семь десятилетий. Сообщение 2. Обзор методов внутренней дозиметрии и определения поглощенной дозы на щитовидную железу // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2017. Т. 62. № 4. С. 31–65. [*Kotеров A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Wainson A.A., Biryukov A.P.* Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I: combined analysis of experimental and epidemiological data over seven decades. Part 2. Overview of methods of internal dose estimation and thyroid absorbed dose determination // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (Medical Radiology and Radiation Safety; Moscow). 2017. V. 62. № 4. P. 31–65. (in Russian. Engl. abstr.)]
171. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Отсутствие повышения частоты генных перестроек *RET/PTC* в папиллярных карциномах щитовидной железы после облучения в малых дозах. Объединенный анализ (pooled-анализ) молекулярно-эпидемиологических данных // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 2. С. 152–170. [*Kotеров A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* The absence of increase of *RET/PTC* gene rearrangement frequency in papillary thyroid carcinoma in human cohorts after irradiation at low doses. Pooled analysis of molecular epidemiological data // Radiats. Biol. Radioecol. (Radiation biology. Radioecology, Moscow). 2017. V. 57. № 2. P. 152–170. (in Russian. Engl. abstr. PubMed.)]
172. *Shakir S.A., Layton D.* Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria // Drug Saf. 2002. V. 25. № 6. P. 467–471.
173. *Zhang F.F., Michaels D.C., Mathema B. et al.* Evolution of epidemiologic methods and concepts in selected textbooks of the 20th century // Soz. Pravitimed. 2004. V. 49. № 2. P. 97–104.
174. *Hofler M.* The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective // Emerg. Themes Epidemiol. 2005. V. 2. Art. 11. 9 p. <https://doi.org/10.1186/1742-7622-2-11>. <http://www.ete-online.com/content/2/1/11> (Address data 19.12.2018). <https://doi.org/10.1186/1742-7622-2-11>
175. *Armitage P.* Fisher, Bradford Hill, and randomisation // Int. J. Epidemiol. 2003. V. 32. № 6. P. 925–928.
176. *Egilman D., Kim J., Biklen M.* Proving causation: the use and abuse of medical and scientific evidence inside the courtroom – an epidemiologist’s critique of the judicial interpretation of the Daubert ruling // Food Drug Law J. 2003. V. 58. № 2. P. 223–250.
177. *Farewell V., Johnson T.* Woods and Russell, Hill, and the emergence of medical statistics // Statist. Med. 2010. V. 29. № 14. P. 1459–1476.
178. *Hill I.D.* Austin Bradford Hill – ancestry and early life // Stat. Med. 1982. V. 1. P. 297–300.
179. *Doll R.* Sir Austin Bradford Hill and the progress of medical science // Br. Med. J. 1992. V. 305. № 6868. P. 1521–1516.
180. *Doll R.* Obituary: Sir Austin Bradford Hill. In part: “Sir Austin Bradford Hill, 1899–1991” // Statist. Med. 1993. V. 12. P. 795–797.
181. *Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К.* Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 816 с. [*Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K.* Infectious Diseases and Epidemiology. Textbook for High Schools. 2nd edit. Moscow: GEOTAR-Media, 2007 (in Russian)]
182. Handbook of Epidemiology. Second Edition / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. 2498 p.
183. *Schlesselman J.J.* Proof of cause and effect in epidemiologic studies: criteria for judgment // Prev. Med. 1987. V. 16. № 2. P. 195–210.
184. *Winkelstein W. Jr.* Invited commentary on “Judgment and causal inference: criteria in epidemiologic studies” // Am. J. Epidemiol. 1995. V. 141. № 8. P. 699–700.
185. *Murray C.J.L., Ezzati M., Lopez A.D. et al.* Comparative quantification of health risks: conceptual framework and methodological issues // Health Metrics. 2003. V. 1. Art. 1. 38 p. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-1-1>
186. Forensic Epidemiology in the Global Context / Ed. S. Loue. New York: Springer, 2013. 157 p.
187. *Coughlin S.S.* Causal Inference and Scientific Paradigms in Epidemiology. Bentham E-book. 2010. <https://doi.org/10.2174/97816080518161100101>. <https://ebooks.bentham-science.com/book/9781608051816/> (Address data 19.12.2018). <https://doi.org/10.2174/97816080518161100101>
188. *Phillips C.V., Goodman K.J.* Causal criteria and counterfactuals; nothing more (or less) than scientific common sense // Emerg. Themes Epidemiol. 2006. V. 3.

- Article 5. 7 p.
<https://doi.org/10.1186/1742-7622-3-5>.
<http://www.ete-online.com/content/3/1/5> (Address data 19.12.2018).
<https://doi.org/10.1186/1742-7622-3-5>
189. *Weed D.L.* Causation: an epidemiologic perspective (in five parts) // *J. Low & Policy*. 2003. V. 12. № 1. P. 43–53.
<http://brooklynworks.brooklaw.edu/jlp/vol12/iss1/3> (Address data 19.12.2018).
190. *Weed D.L.* Precaution, prevention, and public health ethics // *J. Med. Philos.* 2004. V. 29. № 3. P. 313–332.
191. *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.
192. *Rothman K.J., Greenland S.* Hill's criteria for causality // 'In Encyclopedia of Biostatistics'. V. III. Ed. by P. Armitage, T.E. Colton. Chichester: Wiley, 1998. P. 1920–1924.
<https://www.rtihs.org/sites/default/files/26902%20Rothman%201998%20The%20encyclopedia%20of%20biostatistics.pdf> (Address data 19.12.2018).
193. *Friis R.H., Sellers T.A.* Epidemiology for Public Health Practice. Fifth edition. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2014. 804 p.
194. *Frumkin H.* (Instructor). Causation in Medicine. Emory University – Rollins School of Public Health. Atlanta, Georgia, 1997.
<http://www.aoc.org/ceem/methods/emory2.html> (Address data 19.12.2018).
195. *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.
196. *Rothman K.J.* Epidemiology. An Introduction. 2nd ed. Oxford Univer. Press Inc., 2012. 268 p.
197. *Bhopal R.S.* Concepts of Epidemiology: Integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. Third edit. Oxford: University Press, 2016. 442 p.
198. *Gordis L.* Epidemiology. Fifth edit. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc., 2014. 392 p.
199. *Merrill R.M.* Introduction to Epidemiology. Seventh edit. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2017. 339 p.
200. *Bonita R., Beaglehole R., Kjellstrom T.* Basic epidemiology. 2nd edit. World Health Organization, 2006. 212 p.
201. *Saracci R.* Epidemiology. A Very Short Introduction. New York: Oxford University Press, Inc., 2010. 171 p.
202. Teaching Epidemiology. A Guide for Teachers in Epidemiology, Public Health, and Clinical Medicine. 4th ed. / Eds J. Olsen, N. Greene, R. Saracci, D. Trichopoulos. New York: Oxford Univer. Press, 2015. 555 p.
203. *Aschengrau A., Seage G.R., III.* Epidemiology in Public Health. 3rd ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2014. 596 p.
204. *Weed D.L., Hursting S.D.* Biologic plausibility in causal inference: current method and practice // *Am. J. Epidemiol.* 1998. V. 147. № 5. P. 415–425.
205. *Weed D.L.* Analogy in causal inference: rethinking Austin Bradford Hill's neglected consideration // *Ann. Epidemiol.* 2018. V. 28. № 5. P. 343–346.
206. Biography: Douglas L. Weed, M.D., M.P.H., Ph.D. Founder and Managing Member DLW Consulting Services, LLC.
http://media01.commpartners.com/coke/aug_4/Biographies.pdf (Address data 19.12.2018).
207. *Давыдовский И.В.* Проблема причинности в медицине (этиология). М.: Гос. изд-во мед. Лит-ры, 1962. 176 с. [*Davydovskiy I.V.* The Problem of Causality in Medicine (Etiology). Moscow: State. Publishing House of Medical Literature, 1962. 176 p. (in Russian)]
208. Биография: Власов Василий Викторович. Сайт 'VIPERSON'. 23.04.2018. <http://viperson.ru/people/vlasov-vasiliy-viktorovich> (дата обращения 19.12.2018). [Biography: Vlasov Vasily Viktorovich. Site <http://viperson.ru/people/vlasov-vasiliy-viktorovich>. (In Russian.) (Address data 19.12.2018).]
209. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F., Radiation carcinogenesis in man. New York, 1988. P. 405–541.
210. UNSCEAR 1994. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F., Epidemiological studies of radiation carcinogenesis. New York, 1994. P. 11–183.
211. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Uncertainties in risk estimates for radiation induced cancer. New York, 2014. 219 p.
212. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex J. Exposures and effects of the Chernobyl accident. New York, 2000. P. 451–566.
213. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex D. Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. New York, 2011. P. 47–219.
214. *Wakeford R.* Association and causation in epidemiology – half a century since the publication of Bradford Hill's interpretational guidance // *J. R. Soc. Med.* 2015. V. 108. № 1. P. 4–6.

Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 2. Henle–Koch Postulates and Criteria for Causality of Non-communicable Pathologies before Hill

A. N. Koterov[#]

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

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

Report 2 of the three-part review is devoted to the development of epidemiological criteria for causality of the effect from exposure in the early period. The postulates of Henle–Koch (1877–1893) for infectious pathologies are considered and it has been found that, despite their limitations and incompleteness, which has been indicated for more than 100 years, these postulates continue to be used in one or another modification to date. It is shown that in the 1950s some of the principles of Henle–Koch served as a prototype for developing criteria for causality of chronic pathologies, especially for proving the connection between smoking and lung cancer that was relevant at that time (Yerushalmy J., Palmer C.E., 1959). Data are presented on the development of the principles for establishing the causation of non-infectious and chronic pathologies during the 1950s – early 1960s, that is, prior to the most famous program work of Hill A.B., 1965, which in most cases is considered as pioneer. It is revealed that among nine Hill's criteria (the strength of association, consistency of association, specificity, temporality, biological gradient, biological plausibility, coherence, experiment and analogy), only the latter, which is rarely used, belongs to this author. All other principles, often in a textual correspondence, although not in a single complex, can be found in the publications of earlier researchers (Dorn H.F., 1953; Hammond E.C., 1955; Sartwell P.E., 1955; Wynder E.L., 1956; Lilienfeld A.M., 1957; Yerushalmy J., Palmer C.E., 1959; Lilienfeld A.M., 1959; Sartwell P.E., 1960; Wynder E.L., Day E., 1961; Bollet A.J., 1964 and the Report of the US Surgeon General on the effects of smoking from 1964). Based on historical reviews by Susser M., 1991 and Blackburn H., Labarthe D., 2012, the issue of non-compliance with copyright priorities is discussed, which is expressed in the fact that no predecessors are mentioned either in A.B. Hill's publication of 1965, or in the report of the US Surgeon General of 1964, and the remaining explanations do not withstand criticism. The problem of using the causality criteria to prove the truth of associations in radiation epidemiology of the early period is analyzed. In the documents of UN UNSCEAR (1958–2017), no mention was even made of this point until the UNSCEAR-1994 report, UNSCEAR-2006 report (published in 2008) and the two reports of UNSCEAR-2012 (published in 2014 and 2015). Search of this kind in other early sources related to the impact of the radiation factor has also been unsuccessful. Report 2 is a preamble preceding in-depth consideration of the nature, limitations, use and prevalence of the criteria attributed to A.B. Hill, as well as M. Susser's criteria and the causality postulates of A.S. Evans, in the field of biomedical disciplines of non-radiation and radiation profiles.

Keywords: criteria for causality, the Henle–Koch postulates, criteria for causality of chronic pathologies of the early period, the Hill criteria