

МЕТОДОЛОГИЯ  
НАУЧНОГО ПОИСКА

УДК 167:61:573.01:616.036.22

КРИТЕРИЙ ХИЛЛА “БИОЛОГИЧЕСКОЕ ПРАВДОПОДОБИЕ”.  
ИНТЕГРАЦИЯ ДАННЫХ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ДИСЦИПЛИН  
В ЭПИДЕМИОЛОГИИ И РАДИАЦИОННОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ<sup>#</sup>

© 2020 г. А. Н. Котеров<sup>1,\*</sup>, Л. Н. Ушенкова<sup>1</sup>, А. П. Бирюков<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

\*E-mail: govorilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 16.09.2019 г.

После доработки 29.09.2019 г.

Принята к публикации 20.11.2019 г.

В обзоре рассмотрены различные аспекты критерия причинности “Биологическое правдоподобие” (“Biological plausibility”), иногда заменяемого критерием “Coherence” (согласованность с известным медико-биологическим знанием). Отмечается значимость критерия для эпидемиологических доказательств причинности, особенно для таких дисциплин (экология, токсикология, канцерогенез), в которых есть трудности не только в постановке экспериментов, но даже в самом наблюдении эффекта. Одни статистические подходы в эпидемиологии не способны доказать истинную причинность связи (возможно влияние случайностей, конфаундеров, смещений и обратной причинности). Без знания биологического механизма, правдоподобной модели, такие связи (в особенности слабые) не могут расцениваться как подтверждение истинной причинности эффекта от воздействия. Суть критерия сводится к интеграции данных из различных медико-биологических дисциплин, включая молекулярные эксперименты, опыты на животных и *in vitro*. Выделяют три (Weed D.L., Hursting S.D., 1998) и четыре (Susser M., 1977; 1986) уровня достижения биологического правдоподобия и согласованности с имеющимися знаниями. Рассмотрены методологии интегрирования данных из различных дисциплин путем “Байесовского анализа” (“Байесовский мета-анализ”), опирающегося на “Вес свидетельств” (“Weight of Evidence”; WoE) и телеоанализа. Последний заключается в комбинация данных из исследований разных типов для количественной оценки причинно-следственной связи между двумя такими ассоциациями, каждая из которых может быть доказана, но определить связь между причинностью первой и конечным эффектом второй – затруднительно по ряду соображений, в том числе этического плана. Подход путем телеоанализа представляется сомнительным. Несмотря на необходимость критерия “Биологическое правдоподобие”, он, как и почти все критерии Хилла (кроме “Временной зависимости”) не является ни необходимым, ни достаточным для доказательности. Приведены примеры (в том числе по воздействию радиации), показывающие, во-первых, что “Биологическое правдоподобие” зависит от текущих биологических знаний, и, во-вторых, что имеются реальные, но кажущиеся неправдоподобными ассоциации, равно как и наоборот. В том числе на этом базируется критика некоторыми авторами (A.R. Feinstein; K.J. Rothman и S. Greenland; B.G. Charlton; K. Goodman и C.V. Phillips) как конкретно критерия “Биологическое правдоподобие”, так и всего индуктивного подхода, основанного на причинных критериях. Тем не менее критерий “Биологическое правдоподобие” остается важным для доказательства причинности в эпидемиологических исследованиях, в особенности для тех дисциплин, на которые опирается общественное здравоохранение при принятии предупредительных решений и разработки нормативов безопасности.

**Ключевые слова:** критерий причинности “Биологическое правдоподобие”, вес свидетельств, интегрирование данных медико-биологических дисциплин, байесовский мета-анализ, телеоанализ

DOI: 10.31857/S0869803120050069

К настоящему моменту наш цикл сообщений в журнале “Радиационная биология. Радиоэкология”, посвященный вопросам причинности в описательных дисциплинах, в том числе радиационного профиля, расширяется с первоначально-

но намеченных трех обзоров до минимум четырех. Две публикации уже увидели свет [1, 2], а две запланированы. Они посвящены моделям каузации и изложению исторических истоков, сути, ограничениям, широте применения и радиационному аспекту руководящих принципов/критериев, по которым устанавливается причинность

<sup>#</sup> Публикуется в авторской редакции.

[1, 2]. Начиная от постулатов Генле–Коха для инфекционных патологий (J. Henle и R. Koch; 1877–1893; Германия) с их последующими усовершенствованиями и заканчивая критериями Хилла (Hill A.V., 1965; Великобритания), Сассера (Susser M., 1973; США), Эванса (Evans A.S., 1976; США) и других, менее известных ныне авторов [1, 2] (и последующие сообщения).

Материал, опубликованный по теме с начала 1950-х годов (почти полностью – США [2]), как эпидемиологического, так и научно-философского плана, включая статьи и объемные западные пособия по эпидемиологии и канцерогенезу (об использованных нами сотнях источниках и более 40 пособиях см. в [3]), настолько велик, что, помимо собственно объединяющих сообщений № 1–4, возникла необходимость в отдельных подробных публикациях по наиболее важным критериям. Два обзора по критерию “Сила связи” (“Strength of association”) [4, 5] и обзор по критерию “Временная зависимость” (“Temporality”) с изложением фактов обратной причинности [3], уже изданы. Настоящая работа посвящена еще одному критерию – “Биологическому правдоподобию” (“Biological plausibility”), ибо соответствующий материал по его объему, важности и актуальности, в том числе для экспериментальной радиобиологии, трудно отразить только отдельным фрагментом статьи.

Таким образом, обзоры [3–5] и представленный ниже – это некие детализированные преамбулы к сообщениям 3 и 4<sup>1</sup> (список примечаний идет после основного текста).

Важность рассматриваемых проблем заключается в том, что во всех описательных дисциплинах, куда кроме естественно-научных входят и ретроспективные (история), и социально-экономические, и психологические, и пр. (см. в [3, 4]), доказательность может основываться на выявлении статистически значимых ассоциаций: между причиной и следствием, между воздействием и эффектом, между характеристикой группы и ее последующими поведенческими особенностями, и т.п. В экспериментальных дисциплинах, где возможно определять условия опыта, получение подобных доказательств достаточно ясно (экспериментальным называется подход, когда можно проконтролировать хотя бы один варьирующий фактор из многих [8]). Выявление в эксперименте статистически значимой ассоциации или корреляции – это *конечный* этап доказательности [9] (что относится и к рандомизированным контролируемым испытаниям (RCT) в медицине [8, 10]). Но для описательных дисциплин ассоциация не означает причинность, какой бы статистической значимости ни была корреляция [1–7, 9–12].

Выявленная ассоциация в описательных исследованиях при отсутствии контроля над вари-

антой(ами) может объясняться следующими неучтенными факторами [13] (и др. источники; см. в [1–5]):

- случайностью (“chance”);
- вмешивающимися факторами (“третий фактор”; “confounder”; “конфаундер”);
- систематическими ошибками (bias – “смещение”);
- обратной причинностью.

Все эти факторы с многочисленными примерами были рассмотрены нами ранее [1–5] (кроме смещений, перечень которых можно найти во многих пособиях, а более трех десятков приведены в оксфордском эпидемиологическом словаре [14]).

В связи с этим для эпидемиологии установление статистически значимой ассоциации между двумя явлениями, в отличие от экспериментальных дисциплин, только самый первый, *исходный* этап доказательства причинности [9] (и др. работы; см. в [3, 4]).

Чтобы подтвердить причинность ассоциации, вслед за постулатами Генле–Коха для инфекционных заболеваний, в 1950–1970-х годах в эпидемиологии был разработан ряд “мер предосторожности” (“precautions”), пунктов (“points”) – положений (“viewpoints”) – руководящих принципов (“guidelines”) – мнений (“judgments”) – критериев (“criteria”) – постулатов (“postulate”) и др. (перечисленное по сути синонимы; источники см. в [1–3]) для оценки причинности хронических, неинфекционных патологий. Наиболее известны девять критериев причинности Хилла, восемь из которых этот авторитетный в прошлом английский статистик в области медицины только собрал воедино, взяв у других авторов [11]. Тем не менее теперь критерии причинности в эпидемиологии [1–5, 14] и даже в экоэпидемиологии [7, 15, 16] называются почти всегда “критериями Хилла” или “руководящими принципами Хилла”.

Сам Хилл подчеркивал, что, за исключением “Временной зависимости” (воздействие должно быть перед эффектом) [3] это не строгие правила-критерии, а некие принципы, руководства, чтобы оценить степень вероятности того, что ассоциация причинна (“viewpoints”) [11].

Согласно анализу авторитетных авторов (Weed D.L., Gorelic L.S., 1996 [17]<sup>2</sup> и др.), а также данным нашего исследования публикаций 2013–2019 гг. (подробнее эти материалы запланировано рассмотреть в сообщениях 3 и 4), некоторые критерии представляются наиболее важными и используются чаще. Поэтому вслед, как уже говорилось, за названными обзорами-преамбулами [3–5], посвященными двум основным критериям, в настоящей работе рассмотрен третий из них – “Биологическое правдоподобие”.

### ИСТОРИЯ КРИТЕРИЯ “BIOLOGICAL PLAUSIBILITY”. ПЕРЕКРЫВАНИЕ СМЫСЛОВ С “COHERENCE”

Впервые подходящий пункт, названный тогда “постулатом”, появляется в работе Wynder E.L., 1956 [18], содержащей правила установления причинности рака: “Для агента должна быть показана канцерогенность на некоторых видах животных (не обязателен)”<sup>3</sup>. Но в Wynder E.L., Day E., 1961 [19], когда постулаты оказались расширенными до всех хронических патологий, указанный пункт из перечня был убран, т.е. автор как бы перемал.

Однако А.М. Lilienfeld в 1957 г. [20] развил данное положение. Был введен и сам термин: “Biological plausibility [of a causal hypothesis]”. Обеспечивалось положение экспериментами на животных и имело градации величины. Затем, в Lilienfeld A.M., 1959 [21], было сказано о “биологическом правдоподобии ассоциации, которое зависит от нашего основного знания биологии этих специфических патологий”<sup>4</sup>.

В 1960 г. Р.Е. Sartwell [22] среди своих пяти “пунктов” (points), после силы ассоциации, ее воспроизводимости, собственно коррелятивной связи (почему-то на третьем месте), временной зависимости (почему-то на четвертом месте) последним назвал “Биологическую обоснованность ассоциации” (“The Biologic reasonableness [of the association]”). Обдумывание логического порядка пунктов, вероятно, не было целью краткой статьи Sartwell Р.Е., 1960 [22]; важен был только их смысл.

В Сообщении Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. [23]<sup>5</sup> данного пункта нет, он заменялся “Coherence” – согласованностью с известными фактами природной истории и биологии заболевания. Видно, что этот пункт почти буквально совпадает с “Biological plausibility” от Lilienfeld A.M., 1959 [21].

В 1965 г. А.В. Hill [11] добавил к “Biological plausibility”, вероятно, из работ Lilienfeld A.M., 1957; 1959 [20, 21], пункт “Coherence”, вероятно, из Сообщения 1964 г. [23] (ссылок в [11] ни на кого нет [2]). При этом первый критерий у Хилла получил несколько иной смысл, а именно собственно правдоподобие зависимости в широком биологическом смысле (не только применительно к конкретной патологии).

М. Susser, по крайней мере с 1977 г. [25]<sup>6</sup>, развивал критерий “Coherence”, по сути включающий “Биологическое правдоподобие”.

В широко цитируемом пособии “Pharmacoepidemiology” (издание от 2000 г.) “Coherence” и “Biological plausibility” также полностью совпадают [27].

Таким образом, критерий “Coherence” в ряде источников вытеснил “Biological plausibility”. От-

метим к тому же, что смысл “Биологического правдоподобия” порой совпадает с тем, что понимают ныне и под критерием “Эксперимент” [16, 27].

В модифицированных для экоэпидемиологии критериях Хилла “Biological plausibility” и “Coherence” заменены на “Biological concordance” (“Биологическая согласованность”) [16].

По данным упомянутого исследования Weed D.L., Gorelic L.S., 1996 [17], среди 14 обзоров на тему критерий “Biological plausibility” упоминался в восьми источниках (четвертое место среди девяти критериев). В нашем анализе публикаций за 2013–2019 гг. (35 работ, в которых критерий Хилла использовались как методология) это положение по применению находилось на третьем месте (на первом – “Strength of association”, а на втором, с одинаковыми результатами, – “Temporality”, “Consistency” и “Biological gradient”, т.е. зависимость “доза–эффект”).

### СУЩНОСТЬ КРИТЕРИЯ – ИНТЕГРАЦИЯ ДАННЫХ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ДИСЦИПЛИН

Тема внедрения в эпидемиологические доказательства данных из биологии, медицины (“биомедицинские знания” [28]), токсикологии, фармакологии, экологии и иных дисциплин [2, 11, 15, 16, 23–59]<sup>7</sup>, равно как и обратный подход – проверка биологических фактов эпидемиологическими закономерностями (есть и такое) [52], весьма широка и, действительно, заслуживает отдельного обзора, который и был выполнен до нас, но уже давно (Weed D.L., Hursting S.D., 1998 [29]).

“Эпидемиология, молекулярная патология (в том числе химия, биохимия, молекулярная биология, молекулярная вирусология, молекулярная генетика, эпигенетика, геномика, протеомика и другие молекулярные подходы), а также эксперименты на животных и клетках *in vitro*, должны рассматриваться как важная интеграция доказательств в определение канцерогенных эффектов для человека” (Институт рака США, 2012) [53]<sup>8</sup>. Из первого абзаца можно добавить сюда медицину, токсикологию, фармакологию и экологию.

Приведенный список показывает, что данные из почти любой сферы медико-биологических и молекулярно-клеточных дисциплин могут внести важный вклад в поиск доказательств для эпидемиологических изысканий какой угодно практической значимости. Это, ясно, придает практическую значимость и самим исследованиям любой кажущейся фундаментальности и теоретичности.

Суть критерия в целом понятна; он многословно, но размыто, объяснен в массе работ (“Для этого критерия нет четкого правила” [51]). Вероятно поэтому имеющийся материал похож, порой, просто на “поток сознания” [29, 54, 60, 61] (и др.)<sup>9</sup>. Такой материал нелегко систематизиро-

вать и рубрифицировать по смыслам и уровням значимости.

*Соответствие общенаучным знаниям.* Последние включают научные факты и законы, которые имеют отношение к предполагаемой причинно-следственной связи (general scientific) [55]. Критерий относится к научному правдоподобию ассоциации [43].

*Поддержка лабораторными экспериментами in vitro и на животных* [27, 62, 63]. Возникает вопрос, насколько модели, полученные для клеток и животных, применимы к людям? Если эффект наблюдается у крыс или обезьян, то откуда известно, что он будет у людей? И наоборот, только потому, что эффект не обнаруживается у животных, следует ли отсюда, что он не может возникнуть у людей? [62] (ниже приведен именно такой плачевный пример с приемом талидомида беременными).

“Несмотря на эти неопределенности, опыт показал, что доказательства на животных могут иметь значение, и там, где они существуют, их следует принимать во внимание” (пособие 2019 г.) [62]<sup>10</sup>. К примеру, было обнаружено, что тератогены для человека также являются тератогенами по меньшей мере для одного вида животных и демонстрируют некоторую токсичность для большинства протестированных видов. Хотя, как правило, экстраполяция эффектов между видами требует знания их физиологии [15] (вопросы применимости лабораторного подхода, в рамках критерия “Эксперимент”, намечено рассмотреть в других наших работах).

*Наличие биологических и социальных моделей, механизмов, объясняющих связь* [13, 34, 38, 62, 64, 65]. Рассматриваются на разных уровнях биологической и социальной организации, от молекулярно-клеточного до популяционного (например, на уровне поведенческих реакций, способствующих канцерогенности фактора – “социальное”) [29]. “Причинно-следственная связь считается биологически правдоподобной, когда в научной литературе обнаружены доказательства вероятного причинно-следственного механизма” [66]<sup>11</sup> (исходя из [66] возникает мысль, что для подтверждения не обязательно проводить эксперименты; достаточно и синтетических исследований). Т. Hartung в 2007 г. назвал это “механистическим подтверждением” (“mechanistic validation”; см. в Hartung T. et al., 2013 [56]).

Биологическое правдоподобие отражает согласование/несогласование теории, объясняющей, как или почему воздействие вызывает заболевание, с другими известными механизмами причинности этого заболевания [31]. Например, показано ли, что агент или метаболит вообще достигает целевого органа? [67]. “Научная или патофизиологическая теория” [27]. “Биологический

здравый смысл” (common sense) [15]. “В медицине принято начинать исследование состояния, например редкой врожденной болезни, с наблюдений и эпидемиологических данных, а заканчивать изучением механизмов ее наследования и сущности “поломки” метаболизма” [24].

Международные и национальные агентства сформировали списки соединений и воздействий, которые считаются канцерогенными для человека. Критериями служат, помимо собственно эпидемиологических исследований, данные экспериментов на животных и представления о механизмах. Хотя только данные о механизме редко можно считать адекватными для установления канцерогенности агента применительно к человеку, несмотря на все успехи в понимании молекулярных основ этого процесса [47] и на все “предупредительные принципы” [1]. Согласно [68], для заключения о причинности, помимо наличия правдоподобного механизма, необходимы, все же, эпидемиологические данные о частоте эффекта. Равным образом, в обзоре [54] указывается, что для установления причинно-следственных связей нужна взаимная поддержка механизмов и зависимостей. Этот же принцип исповедует и Международное агентство по исследованию рака (МАИР; IARC) для канцерогенных факторов: оценка причинности зависит от наличия правдоподобного механизма и вероятностных данных, т.е. от увеличения частоты рака у населения или от относительного риска [54, 57]<sup>12</sup>.

*Три уровня достижения биологического правдоподобия по D.L. Weed.* Названы в тематическом обзоре Weed D.L., Hursting S.D, 1998 [29] (см. также в Weed D.L., 2004 [51]):

1) когда для ассоциации можно предположить разумный механизм, но никаких биологических доказательств не существует (начало положено, согласно [29], в Hill A.V., 1965 [11]; повторено последующими авторами, к примеру [13]);

2) когда к механизму можно добавить факты из области молекулярной биологии и молекулярной эпидемиологии (дополним: в том числе данные о “суррогатных EndPoints”, т.е. биомаркерах [7]). В [29] в качестве иллюстрации приводится монография МАИР от 1990 г., но сходные построения есть и в более поздних документах этой организации. Особое внимание уделяется молекулярно-клеточным показателям: аддуктам и повреждению ДНК, их репарации, нарушениям пролиферации, уровню клеточной гибели, изменениям межклеточных связей и пр. (IARC-2006) [57];

3) если имеется достаточно доказательств того, как причинный фактор влияет на известный механизм патологии [69, 70]. Это наиболее строгий из трех подходов к биологическому правдоподобию [29]. В Weed D.L., 2000 [39] указывается, что, хотя трудно предложить эмпирическое правило

для определения биологического правдоподобия, тем не менее, если представляющий интерес фактор является ключевым в биологическом механизме или на его проводящих путях (pathways), то более вероятно, что зависимость будет причинной. Механизмы или пути демонстрируются с помощью лабораторных экспериментов и молекулярной эпидемиологии [39].

Применительно к этим трем уровням в Weed D.L., Hursting S.D, 1998 [29] развиваются схоластические рассуждения, не лишённые теоретического смысла, но трудно переводимые в практику. Указывается, что неясно, сколько свидетельств и какие свидетельства превратят “предполагаемый” (A.V. Hill и др. авторы) [11, 13] или “гипотетический” (M. Susser) [71] в “согласованный” (coherence) механизм (Сообщение Главного врача США о последствиях курения от 1964 г.) [23], т.е. тот, который не только “имеет смысл” [72]<sup>13</sup>, но и “определен... нашим детальным пониманием каждого шага в цепочке событий” [23]. Встает также вопрос: что требуется для утверждения, что мы “знаем” механизм [69, 70]? Ведь объяснение (т.е. механизм) понимается в широком смысле, поскольку трудно определить, “что такое хорошее объяснение” и как проводить учет “успешности” механизмов [54].

В конечном счете все это вопрос суждения: достаточно ли собрано свидетельств, чтобы исключить альтернативные объяснения (“Вес свидетельств”; “Weight of Evidence”; WoE [16, 34, 38, 40, 54, 56, 67]) [30]. В свое время Комитет по диете и здоровью Комиссии по естественным наукам США (The Committee on Diet and Health of the National Research Council’s Commission on Life Sciences) для комплекса из шести критериев Хилла (сила ассоциации, дозовая зависимость, временная зависимость, постоянство ассоциации, специфичность и биологическое правдоподобие) придал равный вес всем критериям, кроме правдоподобия, значение которого было снижено, поскольку это положение “зависит от субъективной интерпретации” [73]. И позже: “Очень субъективно” [74].

*Четыре уровня достижения биологического правдоподобия по M. Susser.* Этот автор, как сказано, развивал понятие о критерии “Coherence”, включающем “Биологическое правдоподобие”, с 1977 г. [25] (если не ранее; см. прим. 6), а в 1986 г. [36, 37] изложил свои понятия подробно. Критерий отражает ранее существовавшие теорию и знания (это как раз “Coherence” иных авторов [11, 23]) и трактуется широко, включая следующие элементы согласованности: 1) с теоретическим правдоподобием (названо также в [54]), 2) с фактами, 3) с биологическими знаниями (т.е. “Биологическое правдоподобие”) и 4) со статистическими закономерностями, включающими зави-

симость “доза–эффект” (подробнее комплекс критериев M. Susser запланировано рассмотреть в Сообщении 4).

### ВАЖНОСТЬ ИНТЕГРАЦИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ И ДРУГИХ ДИСЦИПЛИН С ЭПИДЕМИОЛОГИЕЙ (РАДИАЦИОННОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЕЙ): ЦИТАТЫ

Уместно привести цитаты, преимущественно из весомых источников, отражающие названное положение. Они могут быть полезны экспериментаторам для обоснований (для этого в “Примечании” представлены также и англоязычные оригиналы).

“Продвижение в биологических науках и их интеграция в здравоохранение через молекулярную эпидемиологию делают один причинный критерий, “Биологическое правдоподобие” (иногда называемый “Биологической согласованностью”), все более и более важным соображением в причинном выводе” (1998) [29]<sup>14</sup>.

“Биологическое правдоподобие представляет фундаментальные концепции интеграции данных – критерий предполагает, что эпидемиология и биология должны взаимодействовать” (2015) [34]<sup>15</sup>.

“Связи и данные должны иметь биологический и эпидемиологический смысл” (1983) [75]<sup>16</sup>. “Причинно-следственная связь должна иметь биологический смысл” (2016) [33]<sup>17</sup>.

“Биологическое правдоподобие – это [критерий], где биология и эпидемиология сливаются” (2016) [46]<sup>18</sup>.

“Демонстрация биологического правдоподобия не входит в эпидемиологические методы. Это, однако, не означает, что эпидемиологи могут забыть о нем. Эпидемиологи должны понимать биологию болезней, которые они изучают, объяснять свои гипотезы в биологических терминах, предлагать и продвигать (иногда даже проводить) биологические исследования для проверки гипотез” (2016) [33]<sup>19</sup>.

“В конечном счете, биологические процессы регулируют все патологии и неблагоприятные последствия для здоровья без исключения. Это относится и к социальным и физиологическим процессам, так что вредные эффекты экономических потерь должны, в конечном счете, осуществляться через биологию” (2016) [33]<sup>20</sup>.

“Интеграция сведений относится к объединению данных, знаний или рассуждений из разных дисциплин или от разных подходов с целью генерирования уровня понимания или знания, которого ни одна дисциплина не достигла в одиночку” (2015) [34]<sup>21</sup>.

“Сегодня исследователи, рассматривающие причинный вывод, должны объединить данные от разнообразных научных дисциплин” (2015) [34]<sup>22</sup>.

“Медицинский прогресс лучше развивается, когда дисциплины, которые сосредотачиваются на субклеточных и молекулярных фундаментальных исследованиях, действуют в тандеме с эпидемиологией” (2003) [31]<sup>23</sup>.

В судебной системе США заключение о причинно-следственных связях по делам о токсических правонарушениях выносится иной раз с учетом “широкого разнообразия доказательств различной научной ценности: из эпидемиологии, исследований на животных, химических аналогий, сообщений о случаях заболевания, нормативных правил и других вторичных источников” (2004) [32]<sup>24</sup>. Хотя эпидемиологии придается первостепенное значение (см. в [4]).

Руководство для анализа веса свидетельств (WoE; источники см. выше), применяемое при выполнении Международной программы по химической безопасности (ВОЗ; токсикология, химия, окружающая среда, включая биоту) для оценки воздействия агентов, включает модифицированные критерии Хилла, причем “Биологическое правдоподобие” стоит первым (2017) [40]. Дело в том, что агентства по охране окружающей среды, в частности USEPA, формируют свои заключения, порой, только на основе опытов на животных [31].

Интеграция данных касается и дисциплин радиационного профиля:

“Эксперты по радиационной защите, как законодатели, так и практикующие специалисты, поддерживают понимание нынешних знаний в области радиобиологии и эпидемиологии, чтобы подкреплять соответствующие решения” (2009) [76]<sup>25</sup>.

“Когда эпидемиология достигает своих пределов, она зовет радиобиологию на помощь!” (2000) [77]<sup>26</sup>.

“Тандем радиационной эпидемиологии и радиобиологии для практики радиационной защиты” (2010) [78].

“Интеграция фундаментальной радиобиологии и эпидемиологических исследований: почему и как”. “Большое значение придается использованию основных данных радиобиологии при разработке [методов] оценки радиационного риска” (2015) [79]<sup>27</sup>.

Смысл представленного материала ясен, если вспомнить, что эпидемиология сама по себе, и все описательные дисциплины, это почти только установленные ассоциации [1–5, 78]. В результате появляются факты приведенных ранее абсурдных, статистически значимых прямых или обратных связей между потреблением морожено-

го и смертностью от утопления [1], между экспортом лимонов в США и количеством там автоаварий [3], между линейным размером пениса у мужского населения страны и уровнем в ней валового внутреннего продукта (ВВП) [80]<sup>28</sup>. Представляющиеся на первый взгляд более реальными связи из медицины и эпидемиологии могут таковыми только казаться, поскольку абсурд, возможно, просто более скрыт и сложен.

Как указано для “Биологического правдоподобия” в пособии Власов В.В., 2006 [24]: “Фактически этот признак – вариант признака “объяснимость связи””.

Наверное, такое определение – самое краткое и точное. Им следует руководствоваться и в обычной жизни: при всех исключениях немного вероятности, что абсурдная и необъяснимая связь окажется истинной, а истинная связь будет необъяснимой.

## БАЙЕСОВСКИЙ АНАЛИЗ (МЕТА-АНАЛИЗ)

Основанный на интеграции данных из разных дисциплин систематический подход в ряде работ относят к “Байесовскому анализу” [31] = Confidence Profile Method = Bayesian method [81, 82], иногда – к “Байесовскому мета-анализу” [82–84]<sup>29</sup>. Он опирается на вес свидетельств (доказательств), а не на одно конкретное исследование, следуя тем же принципам, что и принятие решений по Байесу [31, 81–84]. Метод предусматривает включение всех доступных медико-биологических данных – от отчетов о случаях заболевания до исследований на животных – в одну обновляемую и стандартизованную оценку, которая определяет общую силу причинной обусловленности (см. в [31]).

Согласно авторам из США [31], в повседневной практике большинство врачей используют байесовский анализ в сочетании с индуктивными рассуждениями – практика, известная как постановка дифференциального диагноза.

## ТЕЛЕОАНАЛИЗ: СОМНИТЕЛЬНАЯ СМЫЧКА ЗНАНИЙ

Если мета- и pooled-анализы используются в широком спектре дисциплин [85] (и мн. др.), то с термином “телеоанализ” (“Teleoanalysis”) вряд ли многие даже встречались. В PubMed на это слово извлекается три источника, и первый из них, Wald N.J., Morris J.K., 2003 [86], является основополагающим. Авторы [86] благодарят Jeffrey Aronson, который предложил сам термин (от “teleos”, что означает “complete” – “законченный”). Буквальный смысл – комбинация данных из *различных* типов исследований [86]. Отличие от мета- и pooled-анализа состоит в том, что комбинируют-

ся данные из *разных* классов доказательств. Цель: осуществить смычку, *причем количественно*, в плане конечной причинно-следственной связи между двумя такими ассоциациями, каждая из которых может быть доказана, но определить связь между причинностью первой и конечным эффектом второй — затруднительно по ряду соображений, в том числе этического плана (опыты на людях).

В [86] приводится следующий пример. Известно, что потребление насыщенных жиров увеличивает риск ишемической болезни сердца, но величина эффекта не может быть установлена экспериментально, поскольку длительные испытания на основе диетических привычек трудны на практике (*impractical*). Предлагается для оценки общей величины эффекта решить проблему путем объединения данных, используя концентрацию холестерина в качестве промежуточного фактора в причинном пути. Исследуется: а) влияние снижения потребления жиров на концентрацию холестерина в сыворотке (это может быть выполнено в небольших экспериментальных исследованиях); б) влияние концентрации холестерина на риск ишемической болезни сердца (что можно сделать в эпидемиологических исследованиях). Затем названные данные согласуются количественно для оценки влияния жиров в диете на патологию.

Подход методом телеанализа, насколько можно судить, не слишком распространен. Помимо работы [86], термин встретился нам еще в трех публикациях (одну PubMed не идентифицировал) [87–89]. Применение, в основном для исследования эффекта препаратов, обнаружено только в [86], хотя сходный подход (без термина) имеется в работах по оценке токсичности соединений для человека (см., например, [34]). Но заметим, что телеанализ, как было видно, отличается от простой интеграции данных для выявления биологического правдоподобия тем, что является *количественной* оценкой. Стыкующей две отдельных ассоциации, что сомнительно. Никто не может знать, какие количественные биологические закономерности на уровне *in vivo* будут там, где их невозможно или трудно определить. Представляется надуманным и даже отчасти нефальсифицируемым вывод, что такая-то *количественно* диета через концентрацию холестерина будет приводить к такой-то *количественно* частоте ишемической болезни сердца, без прямого исследования связи диета—патология, поскольку вероятно влияние конфаундеров.

Так, в работе [90] приводится условный пример причинной цепочки событий, состоящей из пяти звеньев-связей, каждая из которых характеризуется вероятностью в 90%. В таком случае вероятность общей связи, от первого до последнего

звена, будет равна  $0.9^5 = 0.59$  или 59%. А если мы представим себе 75% вероятности (тоже немало), то будем иметь на выходе всего 24%. Интересно знать, что в подобном случае останется от телеанализа связи между диетой и ишемической болезнью сердца.

Наверное, такой подход оправдан только для “предупредительного принципа” [1, 51], когда необходимы хоть какие-то цифры для принятия решений.

Зато идеологически методика телеанализа может позволять разные спекуляции по стыковке доработанных и ясных фрагментов в целом недодоработанных и неясных исследований. И термин выглядит солидно, как мета- и pooled-анализ и как “говорить прозой” у Мольера.

### НЕАБСОЛЮТНОСТЬ КРИТЕРИЯ: ЧТО БИОЛОГИЧЕСКИ ПРАВДОПОДОБНО — ЗАВИСИТ ОТ ТЕКУЩИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ

Это высказывание Хилла от 1965 г. [11] (“What is biologically plausible depends upon the biological knowledge of the day”) нередко рассматривается, похоже, как оригинальная мысль [28, 29, 49, 87, 91], но ее можно найти уже в работах предыдущих исследователей.

В публикации Lilienfeld A.M., 1957 [20] сказано:

“а) Существуют исторические примеры, когда статистическая ассоциация исходно не соответствовала текущим биологическим концепциям. Продвижение знания изменяло концепции, которые оказывались уже соответствующими ранее выявленным ассоциациям.

б) Напротив, имеются примеры, когда ассоциация интерпретировалась как согласующаяся с существующими биологическими концепциями, но более поздняя интерпретация ассоциации выявляла ошибку”<sup>30</sup>.

Сходные положения высказаны и в статье Lilienfeld A.M., 1959 [21] со ссылкой на предыдущую статью 1957 г. [20]:

“...интерпретация каких-либо связей ограничена нашими биологическими знаниями, и вполне может быть, что ассоциация, которая в настоящее время не представляется биологически правдоподобной, окажется таковой, когда наши знания будут расширены”<sup>31</sup>.

В 1960 г. P.E. Sartwell [22] про свой пункт “Биологическая обоснованность (reasonableness) ассоциации” отмечал, что с этим положением надо быть осторожным, поскольку суждения, сделанные на его основе, подкреплены несовершенным знанием, существующим в конкретное время<sup>32</sup>.

И после Хилла можно найти повторение этого тезиса в весомых источниках (1991–2018) [15, 30,

43, 50, 67, 92]. В очередной раз отметим опасность ситуации: есть вероятность, что продекларированные кем-то некорректные и абсурдные ассоциации, а также такие же данные, могут быть оправданы тем, что “еще не наступило их время; наука пока не знает”.

Представляют интерес исторические примеры, иллюстрирующие два приведенных пункта А.М. Lilienfeld (1957; 1959) [20, 21]:

- Галантерейщик John Graunt исследовал в 1662 г. факторы риска чумы в Лондоне. Все четыре его совета (избегать “зараженного воздуха, привезенного судами в порту”, скученности, контакта с животными и больными) оказались конструктивными, несмотря на отсутствие каких-либо биологических теорий [48, 93].

- Чрезвычайное учащение рака мошонки у английских трубочистов было выявлено Percival Pott в 1776 г. [11, 15, 48, 93], за 150 лет до начала исследований химических канцерогенов. Однако уже после работы Р. Pott датский парламент издал указ о “профилактике”: трубочистам предписывалось мыться каждый день [15].

- В 1842 г. Domenico Rigoni-Stern, проанализировав статистические данные для Вероны, обнаружил, что смертность от рака шейки матки была характерна для замужних, а не для одиноких женщин, что указывало на влияние сексуальной или репродуктивной активности. Факт был забыт вплоть до начала 1950-х годов, когда отметили редкость названной патологии среди католических монахинь. В 1960-х годах проводился поиск связанного с сексуальным поведением болезнетворного фактора, и в 1970-х годах в качестве такового назвали вирус герпеса (HSV II), что в тот период расценивалось как биологически правдоподобная гипотеза. Но последующие эпидемиологические исследования не подтвердили связи. В 1980-х годах, с развитием метода ДНК-гибридизации, истинный фактор был открыт. Им оказался папилломавирус человека (HPV), хотя и специфических генетических подтипов [70]. Автор обзора [70] отмечает, что трудно представить, как бы было получено доказательство без “плодотворного пересечения эпидемиологических и биологических подходов”.

- В 1848–1849 гг. William Farr выявил обратную ассоциацию между высотой проживания выше уровня моря и смертностью от холеры в Лондоне [94]. Феномен соответствовал господствующей в то время теории “миазмов” и был истолкован как правдоподобный. Позже обнаружилось, что и согласно микробной теории ситуация такая же: высота источников воды оказалась в обратной связи с этиологическим фактором (в публикациях на тему пример приведен в Lilienfeld А.М., 1957 [20]).

- В 1849–1854 гг. John Snow идентифицировал в Лондоне связь между загрязнением питьевой

воды и заболеваемостью холерой [95]. Выводы J. Snow не представлялись биологически правдоподобными в свете теории “миазмов”. Однако, когда микробная теория стала общепринятой, связь между загрязнением воды и холерой стала научно обоснованной (в публикациях на тему исходно пример приведен в Lilienfeld А.М., 1957 [20]; повторен позже в [11, 68, 96, 97]).

- В 1861 г. David W. Cheever (США), предупреждая об опасности “бессмысленных корреляций”, указывал, что было бы смешно приписывать тиф, которым заразился некто, проводя ночь на эмигрантском судне, паразитам на телах больных. Это, мол, просто совпадение [98] (в публикациях на тему исходно пример приведен в Sartwell Р.Е., 1960 [22]; повторен позже Хиллом [11], а затем К.Ж. Rothman и S. Greenland [43, 45, 99]).

- На заре исследования СПИДа его причины связали с употреблением гомосексуалистами амилнитритов (“попперсов”; вдыхание их увеличивает, скажем так, временный темперамент) [100].

Это наиболее популярные примеры (кроме второго и последнего) относительно временной конъюнктуры правдоподобия, которые приводятся в пособиях по эпидемиологии и обзорах. Но можно вспомнить еще случаи из истории медицины, хотя бы с терапией всех болезней кровопусканием или с выпиванием Максом Петтенкофером (Max von Pettenkofer) живой культуры холерного вибриона, причем — без последствий. Что “подтвердило” гигиеническую теорию “миазмов” [101].

Весьма эволюционировали понятия о биологическом правдоподобии и в области радиационной эпидемиологии, и радиобиологии. На рис. 1 представлено развитие мировых норм радиационной безопасности (НРБ) по материалам из [102].

Уменьшение допустимой дозы на два порядка за менее чем 70 лет вполне иллюстрирует эволюцию представлений о биологическом правдоподобии действия радиации. Вначале использовались понятия “толерантная доза” (до 1942 г.), а затем — “максимально допустимое воздействие” (до 1950 г.), означающие нечто “безвредное”. В 1950 г. произошла смена концепции на вред облучения при любой дозе, с последующим снижением стандарта дозы настолько, насколько это “разумно достижимо” [102].

Пока господствовала концепция пороговой безвредности излучения (отметим, что тот “порог” был весьма велик), представления о его эффектах носили, на современный взгляд, анекдотичный характер. Рентгенологи времен Первой мировой войны просвечивали грудную клетку пациента, стоя прямо за его спиной и держа рентгеновскую пленку в руках [104].

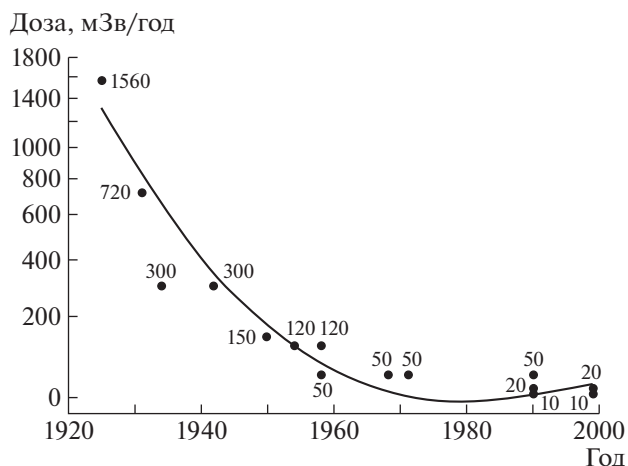


“Полезная для здоровья” радиевая вода “Radithor” (2 мкКи в 16,5 мл на бутылочку; пополам  $^{226}\text{Ra}$  и  $^{228}\text{Ra}$  [105, 106]), которой к 1932 г. опился до смерти известная знаменитость Eben M. Byers (предприниматель и гольфист) [105–108]<sup>33</sup>, а также ректальные свечи с радием (1930), которые “заряжают как батарейка”<sup>34</sup> [114, 115] (вспоминается реклама “Energizer” с зайцами), не самые одиозные примеры. Популярны во Франции в 1930-х годах кремы для лица и другой парфюм под брендом “Tho-Radia”, “обогащенные торием и радием”, равно как и такая же зубная паста “Doramad” в Германии [105, 116], хотя и удивляют, но после всего в те времена – не слишком. Радий тогда добавляли всюду: и в шоколадки, и в капли для глаз, и в елочные игрушки, и в детские книжки со светящимися буквами. Широко использовалось нечто вроде сифонов для обогащения питьевой воды радием. Масса таких примеров приведена в пособии по радиационной экологии Г.Н. Белозерского от 2019 г. [116], а фото всех этих чудес можно найти в русско- и англоязычных блогах Интернета.

Но наиболее впечатляет относительно поздняя детская игра-конструктор 1950–1951 гг. “Gilbert U-238 Atomic Energy Lab” (есть и другие похожие игры), с призывами типа “Собери себе атомную электростанцию, дружок!” (“Покажет тебе реальный атомный распад радиоактивного материала!”<sup>35</sup> [117]). В коробку с игрой, помимо электроскопа и пр., входили емкости с четырьмя типами урановых руд, равно как с  $^{210}\text{Pb}$ ,  $^{106}\text{Ru}$ ,  $^{65}\text{Zn}$  и  $^{210}\text{Po}$  [117].

Наглядна также эволюция представлений о наследственных генетических изменениях у людей после радиационного воздействия (т.е. о дефектах, патологиях и отклонениях у необлученных детей облученных родителей). Таковые изменения были обнаружены сначала у дрозофилы (1927), а потом у мышей и др. животных (1950-е годы) [118, 119]. И мир замер в ожидании массы радиационных мутантов у людей как результатов испытания ядерного оружия, радиоактивного загрязнения окружающей среды от атомной энергетики, прогрессивного использования излучения в медицине и пр. Все это отразилось на СМИ, кино и фантастической литературе 1960–1970-х годах, где фигурировали ужасные мутанты с невероятными способностями (позже – и на компьютерных играх) [119].

Проходило время, мутанты не нарождались даже у пострадавших в Хиросиме и Нагасаки, а также у десятков тысяч выживших после радиотерапии. Наконец, сделали заключение, что наследственные генетические эффекты у облученных людей в реальных исследованиях выявить невозможно, настолько мал даже теоретический прирост к естественному мутационному фону



**Рис. 1.** Эволюция НРБ. Построено (Statistica, ver. 10) по данным U.S. Department of Energy (DOE-1995) [102], в сокращении. Для 1958, 1990 и 1999 г. приведены НРБ для персонала и населения; для 1990 г. – НРБ от BEIR-V (50 мЗв) и МКРЗ (20 и 10 мЗв). Дополнено НРБ-99 (Россия). Исходные дозы в [101] были представлены в рэм/год (rem – roentgen equivalent man; 1 рэм = 0.01 Зв [103]). Значения стандартов доз отображены на графике.

**Fig. 1.** The evolution of radiation protection standards (RPS). Plotted (Statistica, ver. 10) according to U.S. Department of Energy (DOE-1995) [102], in abbreviation. For 1958, 1990, and 1999, RPS is presented for nuclear workers and public; for 1990 standards is presented from BEIR-V (50 mSv) and ICRP (20 and 10 mSv). Supplemented by RPS-99 (Russia). The initial doses in [101] were presented in rem/year (rem – roentgen equivalent man; 1 rem = 0.01 Sv [103]). The values of dose standards are displayed on the graph.

при любых сколь-либо правдоподобных дозах, не устраняющих фертильность. И если в настоящее время некто обнаруживает радиационных мутантов у человека, то это не отвечает критерию правдоподобия (точнее – согласованности с имеющимися данными эпидемиологии), равно как и положениям НКДАР, МКРЗ и BEIR [8, 118–122].

Правда, в недавнее время появились данные отечественных авторов, согласно которым на уровне микросателлитных полиморфизмов, генных экзон и гетероплазмий мтДНК такая возможность для больших доз (2–3 Гр) облучения за короткий срок до зачатия (работники ПО “Маяк”), судя по всему, показана [123, 124]<sup>36</sup>. Однако в других пилотных исследованиях, группы А.В. Рубановича (Kuzmina N.S. et al., 2014; 2016 [125, 126]), не было выявлено трансгенерационной передачи даже эпигенетических изменений (гиперметилирования CpG-островков в промоторах ряда генов) потомкам ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС и работников ядерной индустрии, что укладывается в общую картину. При этом для самого родительского контингента, включая еще и работников ПО “Маяк”, зависи-

мые от радиационного воздействия и от возраста названные эпигенетические изменения выявлялись отчетливо [125–127]<sup>37</sup>.

Таким образом, влияние временной конъюнктуры на биологическое правдоподобие налицо для многих дисциплин. Тем не менее, согласно правилу Дауберта [4, 31, 32]<sup>38</sup>, показания эксперта в судах США должны оцениваться на основе только текущих научных знаний, а не на возможности, что в будущем могут появиться дополнительные сведения. Никаких догадок относительно того, что смогут показать новые открытия, не допускается: “Зал суда не является местом для научной догадки, даже как вдохновения. Закон отстает от науки, а не ведет ее” [32]<sup>39</sup>.

### НЕАБСОЛЮТНОСТЬ КРИТЕРИЯ: РЕАЛЬНЫЕ, НО НЕПРАВДОПОДОБНЫЕ АССОЦИИ; ПРАВДОПОДОБНЫЕ, НО НЕ РЕАЛЬНЫЕ АССОЦИИ

Ранее нами приводились примеры эффектов конфаундеров [1, 4], случайностей и обратной причинности [3] в формировании ассоциаций. Зависимости типа “потребление мороженого – частота утоплений”, связь между алкоголизмом и раком легкого, между курением и циррозом печени, между употреблением амилнитритов и заболеваемостью СПИДом, между отказом от курения и учащением пневмоний и рака легкого, а также другие рассмотренные связи – все это примеры первой части заголовка: ассоциации как бы реальны, но их биологическое (а иной раз и логическое) правдоподобие отсутствует.

Можно добавить еще аналогичных фактов.

1. Известна плачевная ситуация с талидомидом, который не являлся тератогеном для большинства экспериментальных животных, но в 40% случаев был тератогеном при приеме его беременными, обуславливая такие тяжелые патологии, как недоразвитие конечностей и др. (сообщение 1961 г.) [93, 128].

2. Вторая трагедия (как выразились авторы [129] – “интеллектуальная патология” медиков) связана с довольно длительно применявшейся (1942–1954 гг.) оксигенацией для недоношенных детей (высокодозовая кислородная терапия). Хотя биологические основания и правдоподобный механизм были вполне понятны, никто не мог предвидеть последствий – ретролентальной фиброплазии (retrolental fibroplasia; разрастание соединительной ткани под хрусталиком), приводящей к слепоте [35, 129]. Процедура ослепила порядка 10000 детей. Доказательства причинности были получены с трудом, поскольку исходно предполагалось неонатальное происхождение дефекта. Обнаруживались также ассоциации с аномалиями плода, множественными гестациями,

материнскими инфекциями, светом, обеспеченностью витаминами и железом, дефицитом витамина Е и гипoadrenalизмом. К тому же в экспериментах на животных не было получено данных, подтверждающих соответствующий эффект и гипоксии, и гипоксии. Но со временем и когортное исследование показало, что дефект развивается у детей с исходно нормальными глазами, и контрафактический эксперимент, заключающийся в отмене воздействия (о концепции см. в [1, 11] и др.), который привел к резкому снижению названной ятрогенной эпидемии, продемонстрировали реальность связи (однако с отменой оксигенации наблюдалось увеличение смертности недоношенных младенцев от респираторного дистресс-синдрома) [129]<sup>40</sup>.

3. Рекомендация доктора Б.М. Спока (B.M. Spock) класть младенцев спать ничком для снижения риска синдрома внезапной детской смерти основана на правдоподобном объяснении, что это предохранит от удушения рвотой. Оказалось, однако, что смертность в положении на спине была вдвое ниже по сравнению с другими позами [33, 90].

В целом ряде случаев результаты рандомизированных контролируемых испытаний (RCT) кардинально противоречили данным множества эпидемиологических исследований, значимо и систематически выявляющих те или иные ассоциации, к тому же биологически правдоподобные. В публикации Lacchetti C. et al., 2008 [130], включенной в руководство American Medical Association по использованию медицинской литературы в доказательной медицине, приведены 22 подобных примера.

В принципе, RCT рассматриваются как “золотой стандарт” доказательности [58, 67, 93, 96]. И хотя они имеют множество ограничений [131–133] (и мн. др.), так что в ряде работ прямо отрицается “золотая стандартность” RCT [134–136], все же официальная доктрина присваивает этому чисто экспериментальному подходу наивысший ранг среди методов доказательности причинности для человека (см. пособия за два последних десятилетия [58, 93, 96]). Ниже приведены наиболее известные примеры несовпадения результатов RCT и обсервационных исследований.

4. Фторид калия снижал фрактуры позвоночника в наблюдательном исследовании 1989 г., но не в последующем RCT от 1990 г. (см. в [131]).

5. Данные эпидемиологии и лабораторных работ привели к выводам, что β-каротин снижает риск рака (статья в “Nature” от 1981 г. [137]). Но два RCT 1990-х годов продемонстрировали, что β-каротин увеличивает смертность от рака легкого у курильщиков, хотя это и противоречило всей совокупности эпидемиологических и биологических данных (см. в [51]).

6. Витамин Е в обсервационных исследованиях 1994 г. уменьшал риск ишемической болезни сердца, но RCT от 1994 г. не подтвердило эффект (см. в [131]).

7. Наиболее известным примером несовпадения RCT с наблюдательными эпидемиологическими исследованиями является гормон-замещающая терапия (hormone replacement therapy; HRT) в менопаузе. Этот пример, преимущественно с упором на абсолютность данных RCT (за малым исключением [96]), рассматривается в пособиях и руководствах по эпидемиологии и доказательной медицине [24, 35, 93, 96, 131, 138]. Ранние обсервационные исследования продемонстрировали положительные эффекты эстрогенной терапии, среди которых было снижение частоты коронарных и сердечно-сосудистых патологий, а также общей смертности (шесть работ “случай–контроль”, три кросс-секционных и 15 проспективных исследований; см. в обзоре Stampfer M.J., Colditz G.A., 1991 [139]). Должно было настораживать, однако, что у женщин с HRT была снижена частота смертности также от убийств и самоубийств (Petitti D.V. et al., 1986; 1987 [140, 141]), каковая неправдоподобная зависимость является негативным контролем на наличие конфаундеров (к примеру, образа жизни, привычек и социального положения) [142]. И действительно, первое же RCT от 1998 г. не подтвердило эффекты, равно как и последующие (2002–2012 г.; см. в [138, 143]). Более того, было обнаружено учащение риска коронарных заболеваний, инсультов, тромбозов, легочной эмболии и рака молочной железы [35, 138, 143, 144], так что одно из RCT пришлось остановить досрочно [144]. Все это отразилось в СМИ, причем, порой, в искаженной форме (согласно [143], относительный риск рака молочной железы, равный 1.24, трансформировался в “24-кратное учащение риска рака груди после HRT”). Тем не менее истина лежит между экспериментом и эпидемиологией: было обнаружено, что положительные эффекты HRT превалируют над отрицательными для женщин возрастом 50–60 лет, в то время как при более старшем возрасте значимы, в основном, неблагоприятные последствия (см. в [96, 143]).

Существуют и иные, не менее эффективные факты из других областей.

8. Так, странным выглядит отсутствие связи между психоэмоциональным стрессом (в том числе тяжелым – смертью детей и близких [145]), включая депрессии, и увеличением риска рака различных типов [145–149]. Обнаруженные в отдельных работах ассоциации между психологическим стрессом и злокачественными опухолями молочной железы [145, 150] не отвечают критерию постоянства ассоциации (в обширном датском исследовании не выявлены [151]; см. также в

[145, 147, 150]). А ведь биологическое правдоподобие здесь достигает высокой степени достоверности: доказана и депрессия иммунной системы, и гормональные (нейроэндокринные) сдвиги [93, 146, 152, 153], и связанный с психоэмоциональным стрессом окислительный стресс, который приводит к повреждениям ДНК и к цитогенетическим нарушениям [121, 150, 152–154]. Более того, в опытах на животных неоднократно продемонстрировано, что психоэмоциональный стресс на различных моделях реально увеличивает уровень повреждений ДНК (см. в [121, 150, 154]).

Но эпидемиологические исследования так и не смогли показать названную ассоциацию [145–149]. Хотя и указывается, что стресс может действовать опосредованно, усиливая вредные привычки и неблагоприятный образ жизни, что способно вызывать рак [146, 148]. Теоретически стресс может также промотировать рост и прогрессию опухолей за счет снижения иммунитета и изменения гормонального статуса [148, 152, 155, 156]. Но коррекция стресса у раковых больных не приводила к изменению их выживаемости [148, 157].

Все это перечисленное биологическое правдоподобие [93, 121, 146, 150, 152–154], как видим, не обязательно свидетельствует об эпидемиологически реальных последствиях [145–149]. И на сайте Национального института рака США (National Cancer Institute) ответ на вопрос: “Может ли психологический стресс вызывать рак?” гласит, что свидетельства слабы и противоречивы [148]. На другом официальном сайте, крупнейшей в мире благотворительной компании из Англии, проводящей исследования в области онкологии, которая называется “Изучение рака в Великобритании” (“Cancer Research UK”), тоже указано, что большинство работ не показало увеличения риска рака за счет стресса [149]. Наконец, в документе МАИР (IARC 2014; updated 2018) отмечается (вероятно, со ссылкой на [147]), что мета-анализ данных для 12 европейских когорт не выявил учащения рака (в том числе основных типов) при различных видах стресса на работе [158].

9. Неясен механизм анестезирующего эффекта иглоукалывания. Многие исследователи считают биологически неправдоподобным, что введение в тело иглолок и их вращение там может снимать боль, и, потому, не верят в эффективность акупунктуры [58].

10. Равным образом рассматривается как не имеющий биологического механизма эффект гомеопатии [87] (за исключением слабого и давно преувеличенного [159] эффекта плацебо [87]).

### НЕАБСОЛЮТНОСТЬ КРИТЕРИЯ: “БИОЛОГИЧЕСКИ ПРАВДОПОДОБНЫЙ МЕХАНИЗМ ЛЕГКО НАЙТИ ДЛЯ “ОБЪЯСНЕНИЯ” КАЖДОЙ АССОЦИАЦИИ”

Это – утверждение из редакционной статьи Davey Smith G., 2002 [160], являющееся ответом на некий “стандартный аргумент”, согласно которому гипотезы, основанные на хорошем научном понимании патогенеза, вряд ли могут быть ложными. И здесь уместно провести аналогию с таким же утверждением для критерия “Аналогия”, про который К. Rothman (в том числе с различными соавторами) сказал, что “анalogии обильны” (abound) [74], поскольку “связаны с изобретательским воображением исследователей” [42, 43, 45, 99].

Такие утверждения, на наш взгляд, вряд ли имеют смысл, поскольку входят в противоречие с воспроизводимым во многих эпидемиологических источниках, названным выше тезисом: “доказательства причинности в конечном счете – вопрос суждения” [16, 37, 38, 67].

### КРИТИКА КРИТЕРИЯ: ОТСУТСТВИЕ НАУЧНОЙ СТАНДАРТИЗАЦИИ, СУБЪЕКТИВИЗМ И ДОГМАТИЗМ, УТВЕРЖДЕНИЕ, ЧТО “КОМБИНАЦИЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ДИСЦИПЛИН НЕ МОЖЕТ БЫТЬ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ ДИСЦИПЛИНОЙ”, И ДРУГИЕ ПРЕТЕНЗИИ

Нам известны отдельные авторы, критикующие индуктивный подход к доказательству причинности с помощью “руководящих принципов” или критериев. Собственно во всех сотнях источников разного уровня никакие иные не попадались. Поэтому, скорее всего, таковых авторов больше и нет, во всяком случае из известных.

1. Первой хронологически можно назвать работу от 1979 г. [161] критика широкого профиля, создателя термина “пропатическое смещение” (см. в [3]), одного из “отцов” клинической эпидемиологии [162], Alvan R. Feinstein (1925–2001; США). В предыдущем разделе цитировалась публикация Jacobson R.M., Feinstein A.R., 1992 [129], где рассматривалась “интеллектуальная патология” медиков, по-библейски ослепивших 10000 младенцев своей оксигенацией. Известна нам и публикация А.Р. Feinstein про мета-анализ, где этот подход (но не pooled-анализ) называется “статистической алхимией 21-го века”, поскольку означает “получение чего-то даром, попутно игнорируя установленные научные принципы” [163].

Не прошел А.Р. Feinstein и мимо критериев Хилла [161]. Применительно к “Биологическому правдоподобию” (в форме “Coherent plausibility”) в [161] отмечается, что это “требование” (“de-

mand”) предусматривает биологическую логику. Последняя, однако, основана на парадигматической приемлемости, но не на строгих доказательствах. Автор приходит к выводу об отсутствии научных соображений и стандартов науки<sup>41</sup> при применении критериев причинности; научные принципы, мол, не упоминаются ни среди статистических, ни среди логических компонентов комплекса [161].

По мнению А.Р. Feinstein, необходимо включение неких экспериментальных “стандартов”, подобных тем, что содержат постулаты инфекционных заболеваний Генле–Коха, и тогда появится научность [161]. Но, как можно было видеть в Сообщении 2 [2], постулаты Генле–Коха ничуть не более поддаются стандартизации.

В целом критику А.Р. Feinstein критерия “Биологическое правдоподобие” (и “Coherence”) можно сформулировать так: основанный только на биологической логике, критерий требует принятия исходных парадигм приемлемости, требует суждений, но не строгих доказательств. И потому, мол, критерий по-настоящему не работает. Этот вывод названного автора, однако, устраняет приемлемость на практике доказательных методологий, используемых агентствами окружающей среды [7, 15, 38, 50, 164] и МАИР [57, 165, 166]. А также иных организаций, применяющих подходы, основанные на весе свидетельств (WoE; источники см. выше). И рассматриваемый здесь ранее байесовский анализ (мета-анализ).

2. Вторыми по порядку следует назвать много раз цитируемого нами профессора эпидемиологии Kenneth J. Rothman (род. в 1945 г.) [41, 42, 44, 74, 167] и его частого соавтора, не менее известного исследователя причинности, профессора биostatистики и эпидемиологии Sander Greenland (род. в 1951 г.) [43, 45, 65, 99, 168], оба из США. Подробнее их платформу мы надеемся рассмотреть в Сообщении 4, здесь же упомянем вкратце, что эти авторы полностью отрицают индуктивный подход и, судя по всем признакам, вероятностную причинность, сводя все к конечному многофакторному детерминизму [41–43, 45, 74, 99] (отчасти это уже обсуждалось нами в [2]). Для К.Р. Rothman подобные взгляды обнаруживаются минимум с первого издания его “Modern Epidemiology” от 1986 г. [41] (информация взята из пособия [169]), воспроизводятся затем во втором издании от 1998 г. [42] (“руководящие принципы... обременены оговорками и исключениями”<sup>42</sup>; цитировано по [170]) и в третьем издании от 2008 г. [43] тоже. Мы располагали только последним.

К.Р. Rothman и S. Greenland для каждого критерия, включая необходимость самой ассоциации<sup>43</sup>, находили некое исключение, порой умозрительное. В результате получалось так, что ни

один критерий (кроме “Временной зависимости”, которая признавалась) не является даже слабым “пунктом”, позволяющим иметь какие-то суждения [41–43, 45, 74, 99]. Иными словами, на восемь из девяти положений Хилла K.J. Rothman и S. Greenland всегда предлагали опровержение, похожее иной раз на аргумент персонажа советского кино: “А если бы он вез патроны?” (или, еще хуже, на персонаж В.М. Шукшина, который “срезал”).

Однако авторитет K.J. Rothman и S. Greenland в как бы “теоретической эпидемиологии” достаточно велик (“Нынешняя система эпидемиологии в значительной степени определяется мышлением Ротмана”; пособие от 2016 г. [169]<sup>44</sup>). То есть в такой эпидемиологии, которая отражена не в методических документах организаций, принимающих решения и отвечающих за них, а в учебных пособиях или обзорах. K.J. Rothman часто упоминается в последних как похоронивший причинные критерии. Исходя только из пособий и обзоров, можно, порой, сделать ошибочный вывод, что ныне никаких причинных критериев никто не использует. Подробно вопрос широты применения критериев Хилла и, на наш взгляд, логическую неотъемлемость их от любой доказательности в описательных дисциплинах, запланировано рассмотреть в Сообщении 4.

Что касается “Биологического правдоподобия”, то указанные авторы называют его “важной проблемой”, но данный критерий, по их мнению, и необъективен, и неабсолютен, поскольку часто основан не на логике или данных, а только на предыдущих убеждениях. Попытки путем байесовского подхода количественно оценить по шкале от 0 до 1 вероятность того, что основано на прежних убеждениях, а что — на новых гипотезах, демонстрируют, согласно K.J. Rothman и S. Greenland, догматизм или следование текущей публичной моде. Это приводит к необъективности при оценке гипотезы [45, 99]. Ни байесовский [45, 99] и никакой иной [43] подход не могут превратить правдоподобие в объективный причинный критерий [43, 45, 99]<sup>45</sup>. Использование этого критерия при оценке новой гипотезы может быть только в отрицательном смысле: “для того, чтобы указать на трудность его применения” [45, 99]<sup>46</sup>.

В последней известной нам публикации на тему от K.J. Rothman (2012) про рассматриваемый критерий сказано совсем кратко: “Очень субъективно” [74].

3. Следующей по времени (после первого издания “Modern Epidemiology” под авторством K.J. Rothman в 1986 г. [41]) является публикация профессора теоретической медицины Bruce G. Charlton от 1996 г. [171] (Англия). В 2019 г., исходя из Интернета, B.G. Charlton еще преподавал; судя по PubMed (последняя публикация — от 2012 г.) —

это тоже критик широкого профиля, с довольно необычными работами: “The Zombie science of Evidence-Based Medicine...”, 2009 [172]; “Are you an honest scientist?”, 2009 [173]; “The cancer of bureaucracy: how it will destroy science, medicine...”, 2010 [174] и т.п. Впечатляют, скажем, такие утверждения: “Очевидно, что начало доказательной медицины подобно зомби: она реанимирована из трупа клинической эпидемиологии” [172].

Относительно значимости критериев причинности B.G. Charlton так же, как и названные выше исследователи, стоит на чрезвычайно крайних, отрицающих позициях (подобно брандмейстеру у классиков, который был настолько правым, что даже не знал, к какой партии принадлежит).

Рассуждая о мультидисциплинарном и междисциплинарном подходах в эпидемиологии, B.G. Charlton отмечает их мозаичность. Каждый элемент мозаики, состоящий из конкретных данных, может быть оценен на научную валидность, но метод, которым эти элементы связаны-склеены, не является научным, потому что, согласно [175, 176], комбинация доказательств от разных дисциплин не может быть самостоятельной научной дисциплиной. Если пробелы в доказательствах для одной дисциплины заменяются или обходятся с помощью данных из другой дисциплины и наоборот [177], то получается, что совмещается малосовместимое. Действительно, поскольку интегрируются данные, полученные путем ряда “несоизмеримых” (или качественно различных) подходов, методологий и способов доказательности, то эпидемиология должна положиться на суждение (judgment), на “здравый смысл”, в большей степени, чем другие науки [171].

B.G. Charlton сравнивает доказательные свидетельства в эпидемиологии с “сетью” связанных данных из множества дисциплин. Недостаточность или некорректность в какой-то ячейке не “рвет”, не устраняет всю сеть, а только ослабляет ее, ибо это *сеть*. То есть эпидемиологические гипотезы весьма слабо фальсифицируемы (согласно положениям К. Поппера [1, 37]): противоречивые результаты могут только изменить равновесную вероятность мультифакториальной причинной обусловленности. Это объясняет длительную жизнь и устойчивость иных эпидемиологических гипотез даже перед лицом противоречащих фактов (от себя скажем: см. выше примеры в предыдущем разделе). Напротив, “настоящие” научные гипотезы построены на *цепочке* свидетельств и отдельных доказательных звеньях, а потому устранение любого звена как некорректного сразу же полностью устраняет и саму гипотезу [171].

Среди цитированных B.G. Charlton источников на тему ненаучности интегрирования дисциплин публикация [175] представляет собой монографию 1987 г. под названием “Молекулы и ум”

(“Molecules and Mind”), а работа [176] от 1990 г. принадлежит самому V.G. Charlton, и она посвящена критике “биологической психиатрии”.

В целом рассуждения названного автора не лишены смысла, когда речь идет не об эпидемиологии, а например, о психологии или, скажем, о непроверяемых на практике ретроспективных дисциплинах. А также — когда критикуются претензии на *количественные* связки между фрагментами эпидемиологических доказательств, как это декларируется для телеанализа (см. выше). Но в случае подхода преимущественно в качественном смысле, предусматривающего, как сказано, “вес свидетельств”, столь абсолютистские рассуждения делают бессмысленными многие практические шаги международных организаций, направленные на сохранение здоровья и окружающей среды.

Рассмотренная достаточно старая публикация Charlton V.G., 1996 [171] цитируется рядом авторов, занимающихся философией эпидемиологической причинности. Представляется целесообразным (почему — далее) привести сводку таких источников с указанием смысла цитирования:

- Weed D.L., 1997 [59]. Информация про авторитета D.L. Weed нами неоднократно приводилась ранее [2, 3] (см. также прим. 2). “Charlton, с другой стороны, утверждал, что использование причинно-следственных критериев снижает обоснованность причинно-следственных выводов”<sup>47</sup> (на самом деле в оригинале [171] утверждения не столь однозначны; см. исходную цитату в [2]).

- Parascandola M., Weed D.L., 2001 [178]. Первый автор тоже весьма авторитетен своими публикациями на тему. “Charlton также утверждает, что фундаментальные науки строятся на концепции необходимых причин, и что эпидемиология, чтобы быть научной, должна следовать этой модели”<sup>48</sup>.

- Arnett J.C., 2006 [179]. Автор из Competitive Enterprise Institute (CEI); обсуждение подходов USEPA. “OMB [The Office of Management and Budget] просто агрегирует или компилирует оценки различных агентств; но никогда ни обзор, ни переадресация (endorsed) всех используемых “различных методологий”, не дает ценных и успешных оценок (Charlton V.G., 1996)”<sup>49</sup>.

- Bluming A.Z., 2009 [180]. Презентация из университета в Калифорнии на симпозиуме по HRT, а также сопутствующая публикация в журнале. Воспроизведен фрагмент из Charlton V.G., 1996 [171] про “настоящую” гипотезу из цепочки причин и про эпидемиологическую гипотезу, представляющую собой “сеть” из связанных данных множества дисциплин (см. выше)<sup>50</sup>.

- Morabia A., 2013 [181]. Вновь весьма упоминаемый автор; см. в [1, 2]. Цитирована работа

Charlton V.G., 1996 [171] в свете обсуждения критериев после 1965 г.

- Пособие из США по статистике и причинности от 2016 г. [169]. “...пока Rothman (1986) не только не раскритиковал все предположения [о критериях] как неубедительные (см. также Charlton, 1996)”<sup>51</sup>.

- Peeters P.J.H.L., 2016 [182]. Объемный (246 с.) отчет исследования по европейским программам. Всего 13 цитирований работы Charlton V.G., 1996 [171], большинство по теме и без обсуждения. К примеру: “Способ, которым взвешиваются эпидемиологические свидетельства, подвергся критике. По словам Charlton (1996, p.106)...”<sup>52</sup>.

Мы располагали еще семью источниками (1997–2011), где упоминаются/приводятся положения из [171], но эти работы или более старые, или выглядят менее весомыми.

Таким образом, имеются 14 источников (половина из них точно весомые), в которых без какой-либо критики рассматриваются резко отрицающие положения V.G. Charlton от 1996 г. [171]. Получается опять, что при необходимой конъюнктуре желающий может с помощью авторитетных источников (добавив еще публикации K.J. Rothman и S. Greenland) не только опровергнуть критерий “Биологическое правдоподобие”, но и большинство “логических” критериев Хилла. И может поставить под сомнение адекватность подходов и выводов USEPA, МАИР и т.п. Или других исследований, синтезирующих данные из разных дисциплин, либо находящихся на их стыке.

4. Последними из известных нам критиков следует назвать профессоров Karen J. Goodman и Carl V. Phillips из Канады, которые являются частыми авторами статей о причинности в различного рода энциклопедиях и пособиях [30, 183]. C.V. Phillips при этом имеет связи с табачными компаниями [184, 185].

В статье от 2005 г. этих исследователей сказано, что за исключением “Временной зависимости” ни один из критериев не является ни необходимым, ни достаточным. И не ясно, как количественно оценить степень важности каждого критерия, не говоря уже о том, чтобы обобщить такой подход в суждение о причинности [183]. Относительно критерия “Биологическое правдоподобие” можно отметить, что K.J. Goodman (с иным соавтором) рассматривает его совместно с “Coherence” и “Analogy” [30].

Важным утверждением является следующее: “По-видимому, нет эмпирических оценок на сегодняшний день действительности или полезности причинно-следственных критериев (например, ретроспективных исследований того, как использование критериев улучшает выводы анализа). Коротко говоря, значение комплекса критериев для при-

чинного вывода строго ограничено и не было проверено” [183]<sup>53</sup>.

Сходные положения можно найти и у других авторов. К примеру, в Gori G.V., 2004 [186]: “Лишенные и количественных, и качественных точек отчета, эти критерии остались субъективными и не связанными с независимой экспериментальной проверкой”<sup>54</sup>.

Это, так сказать, квинтэссенция всей критики комплекса критериев: декларируется, что успешность их применения *никогда не была проверена на практике* путем сравнения с другими подходами. Но статьи [183, 186] были опубликованы в 2005 г. и в 2004 г. соответственно, а в 2009 г. нидерландские авторы предложили методологию взвешивания критериев и проверили валидность использования этой методики для известных канцерогенов, причем успешно (Swaen G., van Amelsvoort L., 2009 [67]). Данные подобного рода, по градации и взвешиванию критериев, а также иные подходы к установлению каузации [187], планируется рассмотреть в Сообщении 4. Отметим только, что и K.J. Rothman, S. Greenland [42, 43, 99], и K.J. Goodman, C.V. Phillips [188, 189] попытались такие подходы предложить (по нашему субъективному мнению – только в теории).

Подведя итог разделу, сформулируем единственное бесспорное утверждение: критерий “Биологическое правдоподобие” не абсолютен. Ни необходим, несмотря на всю его значимость, ни достаточен [11, 13, 27, 29, 38, 49, 58, 64], несмотря на его роль в комплексе правил причинности для агентств по охране окружающей среды и токсикологии [16]. И все же без него любое доказательство выглядит неполным, и ущербным. Всегда на ум будет приходиться нечто вроде связи между потреблением мороженого и смертностью от утопления [1], между линейным размером пениса и обратной величиной ВВП в стране [80].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

В отсутствие прямого эксперимента биологическое правдоподобие было важной составляющей гипотез о причинности в медико-биологических дисциплинах по крайней мере с 19-го века. В период становления руководящих принципов/критериев оценки вероятности каузальной связи между воздействием и эффектом (1950–1960-е годы) пункт “Biological plausibility” был предложен одним из первых (A.M. Lilienfeld; 1957 г.). Далее это положение иной раз заменялось на похожий по смыслу критерий “Coherence” (согласованность с известными фактами природной истории и биологии заболевания; 1964 г.), но A.V. Hill в 1965 г. ввел в свой список оба пункта.

С тех пор руководящий принцип “Биологическое правдоподобие” приобретал все большую значимость, особенно в таких дисциплинах (экология, токсикология, исследование канцерогенных факторов), в которых есть трудности не только в постановке адекватных экспериментов, но даже в самом наблюдении эффекта. В подобных случаях для оценки вероятных эффектов воздействия для последующего принятия решений в области здравоохранения приходится полагаться в том числе на молекулярную эпидемиологию (“суррогатные EndPoints” – биомаркеры), эксперименты на животных и *in vitro*. Такая ситуация наблюдается в том числе в судах США при вынесении заключения о компенсациях за то или иное воздействие (“правило Дауберта”).

Критерий “Биологическое правдоподобие” остается важным и в классической эпидемиологии; следование ему весьма желательно, а порой и необходимо, даже когда связи статистически выявлены. Одни только эпидемиологические подходы не способны доказать истинную причинность связи (возможно влияние случайностей, конфаундеров, смещений и обратной причинности). Статистические подходы направлены лишь на доказательство реальности и постоянства ассоциаций. Без знания биологического механизма, правдоподобной модели такие связи (в особенности слабые) не могут расцениваться как подтверждение выдвинутой гипотезы об истинной причинности эффекта от воздействия.

Суть названного критерия сводится к интеграции данных из различных дисциплин медицинского и биологического профиля. Этот подход при установлении причинности настолько важен, что в целом ряде источников, в профильных публикациях и пособиях по эпидемиологии, авторы специально подчеркивают его необходимость. В представленном обзоре приведены соответствующие цитаты, в том числе для радиобиологии и радиационной эпидемиологии. Выходит так, что данные из почти любой сферы медико-биологических и молекулярно-клеточных дисциплин могут внести важный вклад в поиск доказательств для эпидемиологических изысканий. Это придает практическую значимость почти любым экспериментальным исследованиям, какими бы фундаментальными и теоретическими они ни казались.

Некоторые ведущие авторы детализировали уровни достижения биологического правдоподобия. В работе Weed D.L., Hursting S.D, 1998 [29] предложены три уровня, от первого, когда есть предположение о механизме, но нет биологических подтверждений, через второй, когда подтверждения предоставляются молекулярной биологией и молекулярной эпидемиологией, до третьего, наивысшего уровня, когда появляются

данные о влиянии конкретно изучаемого фактора на механизм. Равным образом, M. Susser в 1977 и 1986 г. [25, 36, 37] сформулировал четыре уровня для аналогичного по смыслу критерия “Coherence”. Достижение его значимости включает следующие элементы согласованности: 1) с теоретическим правдоподобием, 2) с биологическими знаниями (т.е. “Биологическое правдоподобие”), 3) с фактами и 4) со статистическими закономерностями, включающими зависимость “доза—эффект”.

В конечном счете, все это вопрос суждения: достаточно ли собрано свидетельств, чтобы исключить альтернативные объяснения (“Вес свидетельств”). К тому же решение о причинной обусловленности во многом опирается на интуицию исследователей [33, 163], о чем писал еще A.V. Hill в 1965 г. [11]. Последнее утверждение в полной мере относится и к достижению приемлемого уровня биологического правдоподобия. Упомянутые выше C.V. Phillips и K.J. Goodman в 2004 г. [190] отмечали, однако, что правильный подход к интуитивной оценке ныне почти полностью утрачен. Так, исследования 1970-х и 1980-х годов продемонстрировали, что как обычные люди, так и эксперты имеют плохую количественную интуицию, и потому никакая интуиция не может устранить необходимость в современных методах количественной оценки неопределенности [190].

Одной из известных методологий интегрирования данных различных дисциплин является “Байесовский анализ” (“Байесовский мета-анализ”). Он опирается на вес свидетельств (доказательств), а не на одно конкретное исследование, следуя тем же принципам, что и принятие решений по Байесу. Метод предусматривает интеграцию всех доступных медико-биологических данных в одну обновляемую и стандартизованную оценку, которая определяет общую силу причинной обусловленности.

Безотносительно важности и необходимости критерия “Биологическое правдоподобие”, он, как и почти все критерии Хилла (восемь из девяти, кроме “Временной зависимости”) не является ни необходимым, ни достаточным для доказательности. Имеется ряд примеров (в том числе по воздействию радиации), приведенных в настоящей публикации, которые показывают, во-первых, что “правдоподобие” зависит от текущих биологических знаний, и, во-вторых, что имеются реальные, но кажущиеся неправдоподобными ассоциации, равно как и наоборот.

Отсюда вытекает критика некоторыми авторами как конкретно критерия “Биологическое правдоподобие”, так и всего индуктивного подхода, опирающегося на причинные критерии. Указывается на недостаточную научность и точность подхода (A.R. Feinstein), на субъекти-

визм, догматизм и неабсолютность критериев (K.J. Rothman и S. Greenland), на некорректность методов, интегрирующих данные из различных дисциплин, не одинаковых ни по подходу, ни по методологиям, ни по доказательности (B.G. Charlton), а также на то, что критерии причинности никогда не были проверены на практике (K. Goodman и C.V. Phillips). Последнее утверждение было высказано в 2005 г., однако с этого времени ситуация изменилась: в 2009 г. критерии Хилла были модифицированы путем определения весомости каждого, а методология проверена на стандартных канцерогенных агентах (G. Swaen G. и L. van Amelsvoort [67]).

Несмотря на высказанную критику и сомнения, несмотря на то, что критерий “Биологическое правдоподобие”, как сказано, не абсолютен, тем не менее, без него любое эпидемиологическое свидетельство выглядит и неполным, и ущербным. Как отмечается в [191], нельзя пренебрегать тем фактом, что эпидемиология является биологической наукой, связанной с болезнями людей, причем основой являются клинические дисциплины.

Настоящая публикация, вместе с предыдущими специальными обзорами по критериям “Сила связи” [4, 5] и “Временная зависимость” [3], представляют собой детализированную преамбулу к запланированным сообщениям 3 и 4 нашего цикла, посвященным сути, ограничениям, широте применения и радиационному аспекту руководящих принципов/критериев причинности.

## 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. Материал по проблеме причинности и методологиям ее установления (критерии и многое другое) было бы полезно оформить в виде монографии, подобно первому изданию такого рода Susser M., 1973 [6] и, к примеру, сборнику 2015 г. на 497 страницах по причинности в экоэпидемиологии под редакцией ведущих авторов из U.S. Environmental Protection Agency (USEPA; S.B. Norton, S.M. Cormier, G.W. Suter II) [7]. Монография на эту тему на русском языке может



быть актуальна в связи со слабыми соответствующими понятиями в российских естественно-научных, медицинских и эпидемиологических сферах, равно как и в обыденно-научной и в обыденной российской жизни (см. в [1–5]). Но стимулы к созданию такой монографии отсутствуют.

2. Ныне функционирующий Douglas L. Weed (США) за десятки лет уделил много внимания теории и практике каузации (масса публикаций и синтетических исследований), будучи консультирующим экспертом по проблемам на стыке медико-биологических дисциплин, права, коммерции и государственной политики (см. также в [2]). В наших работах по причинности [1–4] публикации D.L. Weed цитируются, вероятно, чаще, чем других авторов.

3. “The agent should be shown to be carcinogenic to some animal species (not obligatory)” [18]. (Здесь и далее перевод цитат наш. – *Авт.*)

4. “...biologic plausibility of the association, which is dependent upon our general knowledge of the biology of these specific diseases” [21]. Смысловое сочетание “biologically implausible” (биологическое неправдоподобие) имело место намного ранее, к примеру, в постановлении органа английского здравоохранения от 1854 г., согласно которому эпидемиологические доказательства заражения холерой через лондонскую воду (исследователь John Snow) не поддержаны значимыми лабораторными свидетельствами (цитировано по Sartwell P.E., 1960 [22]).

5. Имевшее широкое международное значение Сообщение Surgeon General (Главного врача [24]) США о последствиях курения от 1964 г. [23] является первой ключевой вехой в официальном оформлении методов доказательства причинности хронических патологий, в том числе рака. Расценивается как официальная дата окончательного установления связи между курением и раком легкого (подробнее см. в [2]).

6. В упоминавшейся монографии Susser M., 1973 [6], которая недоступна, пункт “биологическая теория и эксперимент”, согласно источнику [26], тоже был рассмотрен, причем назван “окончательным критерием для причинной связи”.

7. Приведены все уместные ссылки из использованных в настоящем обзоре.

8. “Epidemiology, molecular pathology (including chemistry, biochemistry, molecular biology, molecular virology, molecular genetics, epigenetics, genomics, proteomics, and other molecular-based approaches), and animal and tissue culture experiments should all be seen as important integrating evidence in the determination of human carcinogenicity” (National Cancer Institute USA; workshop 2003) [53].

9. Особенно впечатляет обзор Ward A.C., 2009 [61], где 19 страниц теста PDF (до списка литера-

туры) имеют рубрики “Abstract”, “Introduction”, “Analysis” и “Conclusion”.

10. “Despite these uncertainties, experience has shown that animal evidence can be relevant, and where it exists it should be taken into account” [62].

11. “The causal relationship was considered biologically plausible when evidence for a probable cause-effect mechanism was found in the scientific literature” [66].

12. Положением из [54, 57, 68], согласно которому для вывода о причинности, помимо самого факта ассоциации и временной зависимости, достаточно еще только “Биологического правдоподобия” в форме механизма, показанного экспериментально, можно воспользоваться при необходимой конъюнктуре (ссылки весомые). Хотя, конечно, только с оглядкой, поскольку, как будет видно ниже, имеется достаточно исключений и само понятие “механизм” ограничено рамками достигнутого уровня знаний.

13. В статье [72] разбирается вопрос о том, какие эпидемиологические данные будут публиковать редакция. Вряд ли увидит свет информация об эффекте, который и слаб, и биологически неправдоподобен. Хотя может быть опубликовано сообщение о небольшом эффекте, имеющем биологический смысл, или же о большом эффекте, который его не имеет.

14. “Advances in the biologic sciences and their integration with public health science in molecular epidemiology [ref.] make one causal criterion, biologic plausibility (sometimes called biologic coherence), an increasingly important consideration in causal inference” [29].

15. “...biological plausibility represented fundamental concepts of data integration – the criterion implies that epidemiology and biology must interact” [34] (со ссылкой на [52]).

16. “All of the relationships and findings should make biologic and epidemiologic sense” [75].

17. “The cause–effect relationship should make biological sense” [33].

18. “Biologic plausibility is where biology and epidemiology merge” [46].

19. “Demonstrating biological plausibility is not part of epidemiological methods. This does not, however, mean epidemiologists can forget about it. Epidemiologists need to understand the biology of the diseases they study, explain their hypotheses in biological terms, and propose and promote (sometimes even lead) biological research to test hypotheses” [33].

20. “Ultimately, biological processes govern all diseases and adverse health outcomes, without exception. This applies to social and physiological processes alike – so the ill effects of economic deprivation on health must, ultimately, occur through biology” [33].

21. “Data integration refers to the incorporation of data, knowledge, or reasoning from across multiple disciplines or approaches, with the goal of generating a level of understanding or knowledge that no discipline achieved alone” [34].

22. “Today, researchers considering causal inference must integrate data from a variety of scientific disciplines” [34].

23. “Medical progress is often best advanced when the sciences that focus on subcellular and molecular basic research work in tandem with the population-oriented science of epidemiology” [31].

24. “...on a wide variety of evidence of differing scientific value, including epidemiology, animal studies, chemical analogies, case reports, regulatory findings, and other secondary sources” [32].

25. “...experts in radiation protection, both legislators and practitioners, maintain an understanding of the current state of knowledge in the radiobiology and epidemiology that underpins their subject in order to ensure that the decisions made about regulation are appropriate” [76].

26. “As epidemiology reaches its limits it turns to radiobiology for help!” [77].

27. “Integrating basic radiobiological science and epidemiological studies: why and how”. “A greater role can be established for the use of basic radiobiology data in the development of radiation risk estimates” [79].

28. Работа [80] – не пародия и не датирована 1 апреля (дата выхода – июль). Публикация, хотя и названная “дискуссионной”, находится в качестве рядовой в базе на сайте Хельсинкского Центра экономических исследований (Helsinki Center of Economic Research). Исследование выполнено вполне серьезно: в начале статьи автор приносит благодарности ряду таких же, по-видимому, изыскателей за “проницательные комментарии” и за предоставление сведений о размерах пениса, а в приложениях находятся все исходные данные. Но дела с ВВП для выборки из 76 стран были связаны вовсе не с размерами указанного органа, а с расовой физиологией, которая оказалась вмешивающимся фактором (конфаундером). А именно: на графике зависимости ВВП от длины пениса из [80] “сверху и слева” представлены развитые страны Азии (Южная Корея, Япония, Сингапур и др.), а “справа и внизу” – неразвитые страны Африки (Чад, Судан и т.п.). Остальные страны в большинстве распределены посередине. Отсюда и выявилась “высокая обратная корреляция” ( $r = -0.447$ ). Этот момент в [80] почему-то не обсуждается, зато имеется гипотеза о влиянии тестостерона, уровень которого, согласно Т. Westling, отражается на склонности населения к рискам, в том числе экономическим. Вероятно, имеется в виду, что в Африке сильно склонный к рискам народ пускает свою экономику на разные сомни-

тельные “пирамиды”. В “Заключении” статьи [80] автор отмечает: “Несколько удивительно, что длина пениса являлась более строгой детерминантой экономического развития, чем политический режим страны” (“Somewhat surprisingly, penile length was a stronger determinant of economic development than country’s political regime type”). Если это розыгрыш, то уж очень глубоко запятанный. И надо добавить, что по критериям Хилла работа [80] ни за что бы не прошла.

29. “Confidence Profile Method” – простой перевод означает “Метод профиля достоверности”. Единственный обнаруженный русскоязычный источник, где приведено указанное англоязычное название, – это статья в белорусском журнале от 2005 г. [83], где перевода нет. Хотя метод “байесовского сетевого мета-анализа” в российских медицинских исследованиях используется нередко (см., к примеру, по поиску в Google).

30. “There are historical instances in which a statistical association did not originally conform to existing biological concepts. As advances in knowledge changed the biological concepts, these new concepts were found to be consistent with the previously observed association. Conversely, there have been instances in which the statistical association was interpreted as being consistent with existing biological concepts, but later the interpretation of the association was found to have been erroneous” [20].

31. “It is needless to point out that our interpretation of any relationship is limited by our biologic knowledge, and it may well be that an association which at preset does not appear to be biologically plausible will turn out to be so when our knowledge has been extended. [4]. In fact, the finding of a biologically implausible association may be the first lead to this extension of knowledge. However, all that can be done is to indicate that the association should be investigated further” [21] со ссылкой на [20].

32. “The Biologic Reasonableness of the Association – This point cannot and should not be left out of consideration, but we must be wary of it, for judgments made on this basis are hemmed in by the imperfect knowledge existing at any time” [22].

33. Потребив за три года вместе с сожительницей порядка 1400 бутылок “Radithor” (~2.8 мКи), Е.М. Vuers потерял челюсти, частично череп и умер страшной смертью. Через полгода умерла от того же и его подруга. Ныне останки жертвы доверия к “текущему научному знанию” покоятся на кладбище в Питтсбурге, в свинцовом гробу (период полураспада  $^{226}\text{Ra}$  1600 лет) [106, 107]. Хотя “текущее научное знание” (“биологическое правдоподобие”) и тогда свидетельствовало несколько об ином. О том, что воздействие  $^{226}\text{Ra}$  может оказывать деструктивные эффекты на клетки крови [109] и грызунов [110], показано еще в 1920-х годах. Так, в работе Sugiura K., Failla G.,

1922 [110] было продемонстрировано, что если относительно малая экспозиция  $^{226}\text{Ra}$  (2.4 мКи/ч) стимулировала рост мышей (с попутной перманентной стерилизацией самок, что, ясно, нежелательно), то воздействие при 21.9 мКи/ч обладало обратным эффектом, а при 36.5 мКи/ч отмечалась скорая гибель животных. Еще раньше, в 1913 г., W.C. Lazarus-Barlow обнаружил, что окончательным депо для  $^{226}\text{Ra}$  является костная ткань [111] (цитировано по [107]). Затем этот же автор в 1924 г. предположил роль  $^{226}\text{Ra}$  как причины рака [112]. Словом, научных оснований не пить радиевую воду, да еще в подобных количествах, хватало и до середины 1920-х годов. Однако “Radithor” был назначен Е.М. Vuers в 1927 г. врачом, когда гольфист сломал себе руку, упав в поезде. “Для помощи заживлению” [107]. Эликсир из дистиллированной воды и  $^{226}\text{Ra} + ^{228}\text{Ra}$  так понравился Е.М. Vuers и так его “бодрил” по ощущениям, что он добрал свою дозу уже без доктора [106, 107]. Предполагают стимуляцию потенции, поскольку данная личность была известна своими похождениями [106, 113]. “Radithor” принимали в то время многие важные фигуры [106], но, вероятно, не в таких количествах, и потому другие сведения о последствиях нам не известны.

34. “Популярные в начале 20-го века суппозитории “Vita Radium” содержали настоящий радий, излучение которого, как говорили, заряжало организм, подобно “зарядке электрической батареи”. Суппозитории, как утверждалось, лечили усталость, импотенцию, сниженное либидо и геморрой” (“Vita Radium Suppositories Popular during the early 20th century, Vita Radium suppositories contained real radium, the radiation of which was said to charge up the body like “charging up an electric battery”. The suppositories were claimed to cure fatigue, impotence, low sex drive, and hemorrhoids”) [114].

35. “...shows you actual Atomic disintegration of radioactive materials!” [117].

36. Пока нет данных, что эти тонкие изменения могут реализоваться в ощутимые нарушения, аномалии и патологии, которые зарегистрировать так и не удалось на десятках тысяч потомков в различных когортах в течение более чем 60 лет [8, 118–122].

37. Авторы [125, 126] указывают, что, поскольку возраст потомков не превышал 40 лет, а эпигенетические изменения зависели от возраста, существует возможность, что частота передавшихся трансгенерационно изменений может повыситься (accelerated) в будущем.

38. Основы так называемого “правила Дауберта” (“Daubert ruling”, “Daubert standard”) заложены по прецеденту 1993 г., когда родители детей, рожденных с серьезными дефектами, J. Daubert и E. Schuller, подали в суд иск на фармакологическую компанию, утверждая, что к дефектам при-

вело употребление беременными препарата Bendectin [4, 31, 32]. Суд рассмотрел все уместные данные из медико-биологических дисциплин.

39. “The courtroom is not the place for scientific guesswork, even of the inspired sort. Law lags science; it does not lead it.” [32].

40. Здесь уместно добавить, что, как указано в пособии Rothman K.J. et al., 2008 [43], при определении риска смертности от некоего интервенционистского фактора следует оценить весь спектр возможных причин (контрафактических [1]). В [43] приведен пример с оральными контрацептивами, которые, в принципе, способны увеличить риск смерти в течение 10 лет (к примеру, от инфаркта миокарда или инсульта). Но сразу же следует рассмотреть альтернативу приема контрацептивов, которой может оказаться беременность. А беременность и роды также имеют свой риск смерти, и он может быть выше, чем от контрацептивов. В связи с этим последние на практике окажутся превентивным фактором смертности, т.е. не причинным. И только если альтернативой будет другой контрацептив, без побочных эффектов (но не роды), то первые противозачаточные препараты, с недостатками, могут оцениваться как причина смерти. Равным образом то, что отмена оксигенации недоношенных детей, устранив риск ослепления, попутно привела к увеличению смертности от респираторного дистресс-синдрома [129], наводит на мысль, что и в этом случае риски должны сравниваться и взвешиваться до вынесения каких-то суждений.

41. Требований к типам и качеству исследований, которые будут использоваться, к их дизайну, строгому набору методов устранения случайностей, смещений и конфаундеров, к качеству базовых данных [161]. То есть некие самые общие требования.

42. “The Hill guidelines... are saddled with reservations and exceptions (Rothman 1998, p. 27)” [42]; цитировано по [170]).

43. Уже рассматривалось в [1, 3], но вследствие неординарности мышления предложивших такое исключение, целесообразно напомнить и здесь. В работе Greenland S., Robins J.M., 1986 [168] приведен, по цитате из [60], “бивариантный контрафактический” пример. Сделано допущение, что половина индивидуумов в популяции чувствительна к некоему воздействию и может умереть от него, а другая половина может умереть именно из-за отсутствия такого воздействия (от себя представим популяцию, где, скажем, половина — тяжелые наркоманы, необходимая доза зелья для которых смертельна для обычного человека). Если экспозиция распределится по популяции случайным образом, то ожидаемый средний причинный эффект будет равен нулю: не обнаружится никакой ассоциации между воздействием и

смертностью в бесконечно большой группе. Но наблюдаемый результат для каждого индивидуума окажется причинно обусловлен фактом подвергания или неподвергания воздействию [60, 168]. Таким образом, для каузальной связи даже ассоциация не обязательна. Остается дождаться такой пелевинско-оруэлловской модели, которая покажет, что для установления причинности не нужна и сама причинность. Но это, скорее, из области беззаконного правосудия.

44. “While the Hill criteria give some useful heuristics for determination of causality, the current system of epidemiology is very much determined by the thinking of Rothman” [169].

45. “Plausibility refers to the biological plausibility of the hypothesis, an important concern but one that is far from objective or absolute... Such is the problem with plausibility: it is too often not based on logic or data, but only on prior beliefs”. “The Bayesian approach to inference attempts to deal with this problem by requiring that one quantify, on a probability (0 to 1) scale, the certainty that one has in prior beliefs, as well as in new hypotheses. This quantification displays the dogmatism or openmindedness of the analyst in a public fashion, with certainty values near 1 or 0 betraying a strong commitment of the analyst for or against a hypothesis. It can also provide a means of testing those quantified beliefs against new evidence. Nevertheless, the Bayesian approach cannot transform plausibility into an objective causal criterion’ [99]. ‘Nevertheless, no approach can transform plausibility into an objective causal criterion” [43].

46. “This is not to say that biological knowledge should be discounted when evaluating a new hypothesis, but only to point out the difficulty in applying that knowledge” [99].

47. ‘Charlton, on the other hand, argued that using causal criteria diminishes the validity of causal inferences’ [59].

48. “Charlton similarly claims that the basic sciences are built on the concept of necessary causes and that epidemiology, in order to be scientific, should follow that model” [178].

49. OMB [The Office of Management and Budget] simply aggregated or compiled various agency estimates; it neither reviewed nor endorsed all the “varied methodologies” agencies use to derive cost and benefit estimates (Charlton B.G., 1997) [179].

50. “Disproving even a single item of evidence can, in principle at least, overthrow a whole scientific hypothesis, because a causal chain is only as strong as its weakest link. By contrast, epidemiological hypotheses are supported by a network of linked evidence from numerous disciplines, and cutting any single strand may weaken a net, but does not break it. Contradictory findings cannot do more than alter the balance of probability of multifactorial epidemiological causation. This explains the long life, resilience, and apparent irrefut-

ability of such epidemiological hypotheses in the face of powerful items of apparently contradictory evidence” [180].

51. “...until Rothman (1986) not only criticized all of the assumptions as nonconclusive (see also Charlton, 1996)” [169].

52. “This manner in which epidemiologic evidence is weighted has led to the criticism that, in the words of Charlton (1996, p. 106)...” [182].

53. “Furthermore, there appear to be no empirical assessments to date of the validity or usefulness of causal criteria (e.g., retrospective studies of whether appealing to criteria improves the conclusions of an analysis). In short, the value of checklists of criteria for causal inference is severely limited and has not been tested” [183].

54. “Bereft of quantitative and qualitative benchmarks, these criteria have remained judgmental and are not linked to independent experimental verification” [186].

## 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 // Radiation biology. Radioecology. 2019. V. 59. № 1. P. 1–32. (In Russian. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>
2. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 2. Постулаты Генле–Коха и критерии причинности неинфекционных патологий до Хилла // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 4. С. 341–375. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 2. Henle–Koch postulates and criteria for causality of non-communicable pathologies before Hill // Radiation biology. Radioecology. 2019. V. 59. № 4. P. 341–375. (In Russian. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.1134/S0869803119040052>
3. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла “Временная зависимость”. Обратная причинность и ее радиационный аспект // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 2. С. 115–152. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill’s criteria “Temporality”. Reverse causation and its radiation aspect // Radiation biology. Radioecology. 2020. V. 60. №2. P. 115–152. (In Russian. Engl. abstr.)]
4. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др.* Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al.* Strength of association.

- Report 1. Graduation of relative risk // *Medical Radiology and Radiation Safety*, Moscow). 2019. V. 64. № 4. P. 5–17. (In Russian. Engl. abstr.)  
[https://doi.org/10.12737/article\\_5d1adb25725023.14868717](https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717)
5. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др.* Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции // *Мед. радиология и радиац. безопасность*. 2019. Т. 64. № 6. С. 12–24. [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. Strength of association. Report 2. Graduation of correlation size // *Medical Radiology and Radiation Safety*, Moscow). 2019. V. 64. № 6. P. 12–24. (In Russian. Engl. abstr.)]  
<https://doi.org/10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24>
  6. *Susser M.* Causal Thinking in the Health Sciences: Concepts and Strategies of Epidemiology. New York: Oxford Univ. Press, 1973. 181 p.
  7. *Ecological Causal Assessment* / Eds S.B. Norton, S.M. Cormier, W. Glenn. Suter II. U.S. Environmental Protection Agency. Cincinnati, OH, USA: CRC Press, 2015. 497 p.
  8. 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 04.07.2019)
  9. *Doll R.* Weak associations in epidemiology: importance, detection, and interpretation // *J. Epidemiol.* 1996. V. 6. № 4. Suppl. P. S11–S20.  
[https://doi.org/10.2188/jea.6.4sup\\_11](https://doi.org/10.2188/jea.6.4sup_11)
  10. *Causality in the Sciences* / Eds P.M. Illari, F. Russo, J. Williamson. New York: Oxford University Press, 2011. 882 p.  
<https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.001.0001>
  11. *Hill B.A.* The environment and disease: association or causation? // *Proc. R. Soc. Med.* 1965. V. 58. № 5. P. 295–300.  
<https://doi.org/10.1177/0141076814562718>
  12. *Evans A.S.* Causation and disease: The Henle-Koch postulates revisited // *Yale J. Biol. Med.* 1976. V. 49. № 2. P. 175–195.
  13. *Glynn J.R.* A question of attribution // *Lancet*. 1993. V. 342. № 8870. P. 530–532.  
[https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91651-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91651-2)
  14. *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. (In Russian)]
  15. *Fox G.A.* Practical causal inference for ecoepidemiologists // *J. Toxicol. Environ. Health*. 1991. V. 33. № 4. P. 359–273.  
<https://doi.org/10.1080/15287399109531535>
  16. *Meek M.E., Palermo C.M., Bachman A.N. et al.* Mode of action human relevance (species concordance) framework: Evolution of the Bradford Hill considerations and comparative analysis of weight of evidence // *J. Appl. Toxicol.* 2014. V. 34. № 6. P. 595–606.  
<https://doi.org/10.1002/jat.2984>
  17. *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.
  18. *Wynder E.L.* Environmental causes of cancer in man // *Med. Clin. North America*. 1956. V. 40. № 3. P. 624–643.  
[https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)34556-4](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)34556-4)
  19. *Wynder E.L., Day E.* Some thoughts on the causation of chronic disease // *J. Am. Med. Assoc.* 1961. V. 175. № 11. P. 997–999.  
<https://doi.org/10.1001/jama.1961.63040110004014>
  20. *Lilienfeld A.M.* Epidemiological methods and inferences in studies of non-infectious diseases // *Pub. Health Rep.* 1957. V. 72. № 1. P. 51–60.  
<https://doi.org/10.2307/4589685>
  21. *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.  
[https://doi.org/10.1016/0021-9681\(59\)90016-5](https://doi.org/10.1016/0021-9681(59)90016-5)
  22. *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.  
[https://doi.org/10.1016/0021-9681\(60\)90140-5](https://doi.org/10.1016/0021-9681(60)90140-5)
  23. 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/nnbbmq.pdf> (Address data 04.07.2019)
  24. *Власов В.В.* Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 464 с. [Vlasov V.V. *Epidemiology*. 2nd Ed., revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (In Russian)]
  25. *Susser M.* Judgement and causal inference: criteria in epidemiologic studies // *Am. J. Epidemiol.* 1977. V. 105. № 1. P. 1–15. Reprint: *Am. J. Epidemiol.* 1995. V. 141. № 8. P. 701–715.
  26. *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.  
<https://doi.org/10.1136/jech.2004.027524>
  27. *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.
  28. *Friis R.H., Sellers T.A.* *Epidemiology for Public Health Practice*. 5th Ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning. 2014. 804 p.
  29. *Weed D.L., Hursting S.D.* Biologic plausibility in causal inference: current method and practice // *Am. J. Epidemiol.* 1998. V. 147. № 5. P. 415–425.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009466>
  30. *Goodman S.N., Samet J.M.* *Cause and Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th Ed. / Eds M.J. Thun et al. New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. P. 97–104.
  31. *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 ju-

- dicial interpretation of the Daubert ruling // Food Drug Law J. 2003. V. 58. № 2. P. 223–250.
32. *Hollingsworth J.G., Lasker E.G.* The Case against differential diagnosis: Daubert, medical causation. Testimony, and the scientific method // J. Health Law. 2004. V. 37. № 1. P. 85–111.
  33. *Bhopal R.S.* Concepts of Epidemiology: Integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology. 3rd Ed. Oxford: University Press, 2016. 442 p.
  34. *Fedak K.M., Bernal A., Capshaw Z.A., Gross S.* Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology // Emerg. Themes Epidemiol. 2015. V. 12. Art. 14.  
<https://doi.org/10.1186/s12982-015-0037-4>
  35. *Gordis L.* Epidemiology. 5th Ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc., 2014. 392 p.
  36. *Susser M.* Rules of inference in epidemiology // Regul. Toxicol. Pharmacol. 1986. V. 6. № 2. P. 116–128.  
[https://doi.org/10.1016/0273-2300\(86\)90029-2](https://doi.org/10.1016/0273-2300(86)90029-2)
  37. *Susser M.* The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology // Am. J. Epidemiol. 1986. V. 124. № 5. P. 711–718.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114446>
  38. USEPA 2005. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001B. Washington, DC: Risk Assessment Forum. National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, 2005. 166 p.
  39. *Weed D.L.* Epidemiologic evidence and causal inference // Hematol. Oncol. Clin. North Am. 2000. V. 14. № 4. P. 797–807.  
[https://doi.org/10.1016/S0889-8588\(05\)70312-9](https://doi.org/10.1016/S0889-8588(05)70312-9)
  40. *Becker R.A., Dellarco V., Seed J. et al.* Quantitative weight of evidence to assess confidence in potential modes of action // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2017. V. 86. P. 205–220.  
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.02.017>
  41. *Rothman K.* Modern Epidemiology. 1st Ed. Boston: Little Brown MA., 1986. 358 p.
  42. *Rothman K.J.* Modern Epidemiology. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1998. 737 p.
  43. *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.
  44. *Rothman K.J.* Inferring causal connection – habit, faith or logic? // Causal inference / Ed. K.J. Rothman. Epidemiology Resources Inc., Mass., USA, 1988. P. 3–12.
  45. *Rothman K., Greenland S.* Hill’s Criteria for Causality // Encyclopedia of Biostatistics, Online. John Wiley & Sons, Ltd., 2005. 4 p.  
<https://www.rtihs.org/sites/default/files/26902%20Rothman%201998%20The%20encyclopedia%20of%20biostatistics.pdf> (address data 04.07.2019)
  46. *Merrill R.M., Frankenfeld C.L., Freeborne N., Mink M.* Behavioral Epidemiology. Principles and Applications. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2016. 298 p.
  47. *Lagiou P., Adami H.O., Trichopoulos D.* Causality in cancer epidemiology // Eur. J. Epidemiol. 2005. V. 20. № 7. P. 565–574.  
<https://doi.org/10.1007/s10654-005-7968-y>
  48. *Aschengrau A., Seage G.R., III.* Epidemiology in Public Health. 3rd Ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2014. 596 p.
  49. Smoking and reproductive life. The impact of smoking on sexual, reproductive and child health / Eds D. Carter, N. Nathanson, C. Seddon et al. British Medical Association. Board of Science and Education & Tobacco Control Resource Centre, 2004.  
[https://www.rauchfrei-info.de/fileadmin/main/data/Dokumente/Smoking\\_ReproductiveLife.pdf](https://www.rauchfrei-info.de/fileadmin/main/data/Dokumente/Smoking_ReproductiveLife.pdf) (address data 04.07.2019)
  50. USEPA 1998. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/R-95/002F. Washington, DC: Risk Assessment Forum, 1998. 188 p.
  51. *Weed D.L.* Precaution, prevention, and public health ethics // J. Med. Philos. 2004. V. 29. № 3. P. 313–332.  
<https://doi.org/10.1080/03605310490500527>
  52. *Porta M.* Biologic plausibility in causal inference: current method and practice // Am. J. Epidemiol. 1999. V. 150. № 2. P. 217–219.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009984>
  53. *Carbone M., Klein G., Gruber J., Wong M.* Modern criteria to establish human cancer etiology // Cancer Res. 2004. V. 64. № 15. P. 5518–5524.  
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0255>
  54. *Russo F., Williamson J.* Interpreting causality in the health sciences // Int. Stud. Philos. Sci. 2007. V. 21. № 2. P. 157–170.  
<https://doi.org/10.1080/02698590701498084>
  55. *Cormier S.M., Suter G.W. II, Norton S.B.* Causal characteristics for ecoepidemiology // Hum. Ecol. Risk Assess. 2010. V. 16. № 1. P. 53–73.  
<https://doi.org/10.1080/10807030903459320>
  56. *Hartung T., Luechtefeld T., Maertens A., Kleinsang A.* Integrated testing strategies for safety assessments // ALTEX. 2013. V. 30. № 1. P. 3–18.  
<https://doi.org/10.14573/altex.2013.1.003>
  57. IARC 2006. Internal Report No. 07/001. International Agency for Research on Cancer. Report of the advisory group to plan volume 100: a review of human carcinogenesis. Lyon, 6–8 September 2006. IARC, Lyon, 2007. 17 p. [Принципы, правила и процедуры, используемые МАИР при оценке риска канцерогенности для человека различных факторов: Пер. с англ. // Вопр. онкологии. 2007. Т. 53. № 6. С. 621–641. (In Russian)]
  58. *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. (In Russian)]
  59. *Weed D.L.* On the use of causal criteria // Int. J. Epidemiol. 1997. V. 26. № 6. P. 1137–1141.  
<https://doi.org/10.1093/ije/26.6.1137>
  60. *Kaufman J.S., Poole C.* Looking back on “causal thinking in the health sciences” // Annu. Rev. Public Health. 2000. V. 21. P. 101–119.  
<https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.21.1.101>
  61. *Ward A.C.* The role of causal criteria in causal inferences: Bradford Hill’s “aspects of association” // Epi-

- demiol. Perspect. Innov. 2009. V. 6. № 2. 22 p.  
<https://doi.org/10.1186/1742-5573-6-2>
62. *Bruce N., Pope D., Stanistreet D.* Quantitative Methods for Health Research. A Practical Interactive Guide to Epidemiology and Statistics. 2nd Ed. Oxford: John Wiley & Sons, 2019. 545 p.
  63. *Merrill R.M.* Introduction to Epidemiology. 7th Ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2017. 339 p.
  64. *Webb P., Bain C.* Essential Epidemiology. An Introduction for Students and Health Professionals. 2nd Ed. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2011. 445 p.
  65. *Greenland S.* Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem // *Am. J. Public Health.* 1999. V. 89. № 8. P. 1166–1169.  
<https://doi.org/10.2105/AJPH.89.8.1166>
  66. *Moraes R., Gerhard P., Andersson L. et al.* Establishing causality between exposure to metals and effects on fish // *Human and Ecological Risk Assessment.* 2003. V. 9. № 1. P. 149–169.  
<https://doi.org/10.1080/713609857>
  67. *Swaen G., van Amelsvoort L.* A weight of evidence approach to causal inference // *J. Clin. Epidemiol.* 2009. V. 62. № 3. P. 270–277.  
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.06.013>
  68. *Kundi M.* Causality and the interpretation of epidemiologic evidence // *Environ. Health Perspect.* 2006. V. 114. № 7. P. 969–974.  
<https://doi.org/10.1289/ehp.8297>
  69. *Elwood J.M.* Causal relationship in medicine: a practical system for critical appraisal. New York: Oxford University Press, 1988. 332 p.
  70. *Renton A.* Epidemiology and causation: a realist view // *J. Epidemiol. Community Health.* 1994. V. 48. № 1. P. 79–85.  
<https://doi.org/10.1136/jech.48.1.79>
  71. *Susser M.* What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology // *Am. J. Epidemiol.* 1991. V. 133. № 7. P. 635–648.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115939>
  72. *Angell M.* The interpretation of epidemiologic studies // *N. Engl. J. Med.* 1990. V. 323. № 12. P. 823–825.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM199009203231209>
  73. *Coughlin S.S.* Causal Inference and Scientific Paradigms in Epidemiology. Bentham E-book, 2010. 70 p.  
<https://doi.org/10.2174/97816080518161100101>  
<https://ebooks.benthamscience.com/book/9781608051816/>  
 (address data 04.07.2019)
  74. *Rothman K.J.* Epidemiology. An Introduction. 2nd Ed. Oxford etc.: Oxford University Press Inc., 2012. 268 p.
  75. *Lower G.M., Kanarek M.S.* Conceptual/operational criteria of causality: relevance to systematic epidemiologic theory // *Med. Hypotheses.* 1983. V. 11. № 2. P. 217–244.  
[https://doi.org/10.1016/0306-9877\(83\)90064-6](https://doi.org/10.1016/0306-9877(83)90064-6)
  76. *Martin C.J., Sutton D.G., West C.M., Wright E.G.* The radiobiology/radiation protection interface in health-care // *J. Radiol. Prot.* 2009. V. 29. № 2A. P. A1–A20.  
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/29/2A/S01>
  77. *Trott K.R., Rosemann M.* Molecular mechanisms of radiation carcinogenesis and the linear, non-threshold dose response model of radiation risk estimation // *Radiat. Environ. Biophys.* 2000. V. 39. № 2. P. 79–87.  
<https://doi.org/10.1007/s004110000047>
  78. *Котеров А.Н., Жаркова Г.П., Бiryukov А.П.* ТанDEM радиационной эпидемиологии и радиобиологии для практики радиационной защиты // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2010. Т. 55. № 4. С. 55–84. [*Koterov A.N., Zharkova G.P., Biryukov A.P.* Tandem of radiation epidemiology and radiobiology for practice and radiation protection// *Medical Radiology and Radiation Safety (Moscow).* 2010. V. 55. № 5. P. 48–73. (In Engl.)]
  79. *Preston R.J.* Integrating basic radiobiological science and epidemiological studies: why and how // *Health Phys.* 2015. V. 108. № 2. P. 125–130.
  80. *Westling T.* Male organ and economic growth: does size matter? // *HECER – Helsinki Center of Economic Research. Discussion Paper No. 335.* July 2011. 16 p.  
<https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/27239/maleorga.pdf> (Address data 04.07.2019)
  81. *Eddy D.M.* The confidence profile method: a Bayesian method for assessing health technologies // *Oper. Res.* 1989. V. 37. № 2. P. 210–228.  
<https://doi.org/10.1287/opre.37.2.210>
  82. *Hoaglin D.C., Hawkins N., Jansen J.P. et al.* Conducting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health care decision making: report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2 // *Value in Health.* 2011. V. 14. P. 429–437.  
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2011.01.011>
  83. *Дривотинов Б.В., Апанель Е.Н., Мастыкин А.С.* Основные понятия, принятые в доказательной медицине // *Мед. журн. (Минск).* 2005. № 2. С. 103–107. [*Drivotinov B.V., Apanel E.N., Mastykin A.S.* The basic terms accepted in evidence based medicine // *Medical Journal (Minsk).* 2005. № 2. P. 103–107 (In Russian)]  
<http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/5255> (address data 04.07.2019)
  84. *Lewis M.G., Nair N.S.* Review of applications of Bayesian meta-analysis in systematic reviews // *GJMEDPH.* 2015. V. 4. № 1. 9 p.  
<http://www.gjmedph.com/uploads/R1-Vo4No1.pdf>  
 (address data 04.07.2019)
  85. *Blettner M., Sauerbrei W., Schlehofer B. et al.* Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 1999. V. 28. № 1. P. 1–9.  
<https://doi.org/10.1093/ije/28.1.1>
  86. *Wald N.J., Morris J.K.* Teleoanalysis: combining data from different types of study // *BMJ.* 2003. V. 327. № 7415. P. 616–618.  
<https://doi.org/10.1136/bmj.327.7415.616>
  87. *Howick J., Glasziou P., Aronson J.K.* The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's 'guidelines for causation' contribute? // *J. R. Soc. Med.* 2009. V. 102. № 5. P. 186–194.  
<https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.090020>
  88. *Aronson J.K.* Unity from diversity: the evidential use of anecdotal reports of adverse drug reactions and interactions // *J. Eval. Clin. Pract.* 2005. V. 11. № 2. P. 195–208.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2005.00527.x>

89. *Loke Y.K.* Adverse drug reactions // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012. V. 73. № 6. P. 908–911. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04235.x>
90. *Howick J., Glasziou P., Aronson J.K.* Evidence-based mechanistic reasoning // *J. R. Soc. Med.* 2010. V. 103. № 11. P. 433–441. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.100146>
91. *Guzelian P.S., Victoroff M.S., Halmes N.C. et al.* Evidence-based toxicology: a comprehensive framework for causation // *Hum. Exp. Toxicol.* 2005. V. 24. № 4. P. 161–201. <https://doi.org/10.1191/0960327105ht517oa>
92. 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.
93. *Handbook of Epidemiology.* 2nd Ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York; Heidelberg; Dordrecht; London: Springer, 2014. 2498 p.
94. *Farr W.* The mortality of cholera in England, 1848–49 // *Vital Statistics: A Memorial Volume of Selections from the Reports and Writings of William Farr* / Ed. N.A. Humphreys. London: Sanitary Institute, 1885. P. 333–351.
95. *Snow J.* On the mode of communication of cholera. London: John Churchill, 1855. 31 p.
96. *Szklo M., Nieto F.J.* *Epidemiology. Beyond the Basics.* 4th Ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
97. *Bonita R., Beaglehole R., Kjellstrom T.* *Basic epidemiology.* 2nd Ed. World Health Organization, 2006. 212 p.
98. *Cheever D.W.* The value and fallacy of statistics in the observation of disease // *The Boston Medical and Surgical Journal.* 1861. V. 63. № 24. P. 449–456. <https://doi.org/10.1056/nejm186101240632609>
99. *Rothman K.J., Greenland S.* Causation and causal inference in epidemiology // *Am. J. Public Health.* 2005. V. 95. Suppl 1. P. S144–S150. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2004.059204>
100. *Phillips A.N., Davey Smith G.* Confounding in epidemiological studies // *Brit. Med. J.* 1993. V. 306. № 870. P. 142. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6870.142-b>
101. *Glaser H.* *Dramatische Medicin. Selbstversuche von Arzten.* Zurich: Orell Furssli, 1959. 246 p. [*Глязер Г.* *Драматическая медицина. Опыты врачей на себе:* Пер. с нем. В. Хорохордина / Предисл. и научн. ред. Б.Д. Петрова. 2-е изд. М.: Молодая гвардия, 1965. 216 с. (In Russian)]
102. DOE 1995. U.S. Department of Energy. Closing the Circle on the Splitting of the Atom // *The Environmental Legacy of Nuclear Weapons Production in the United States and What the Department of Energy is Doing About It.* U.S. Department of Energy, Office of Environmental Management, January 1995. DOE/EM-0266. 106 p. [https://www.energy.gov/sites/prod/files/2014/03/f8/Closing\\_the\\_Circle\\_Report.pdf](https://www.energy.gov/sites/prod/files/2014/03/f8/Closing_the_Circle_Report.pdf) (address data 04.07.2019)
103. ICRP Publication 118. ICRP Statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs – threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. *Annals of the ICRP.* Ed. C.H. Clement. Amsterdam–New York: Elsevier, 2012. 325 p.
104. *Clement C.* *The International Framework for Radiation Safety. History, Science, Philosophy and Practice* // ICRP. Radiological Protection Institute of Ireland. Dublin, 2009, August 18. Presentation. 45 slides. [https://www.epa.ie/pubs/reports/radiation/RPII\\_I-CRP\\_Int\\_Frame\\_Rad\\_09.pdf](https://www.epa.ie/pubs/reports/radiation/RPII_I-CRP_Int_Frame_Rad_09.pdf) (address data 04.07.2019)
105. *Tubiana M.* Radiation risks in perspective: radio-induced cancer among cancer risks // *The Effects of Low and Very Low Doses of Ionizing Radiation on Human Health* / Ed. WONUC. Elsevier Science B.V., 2000. P. 3–24. [*Tubiana M.* Радиационный риск в перспективе: сравнение риска индукции радиогенного рака с риском канцерогенеза вследствие других факторов // Биологические и эпидемиологические эффекты облучения в малых дозах и с низкой мощностью дозы: Мат. I симп. WONUC / Пер. с англ. и ред. А.Н. Котеров. М., 2003. С. 19–56. (In Russian)]
106. *Macklis R.M.* Radithor and the era of mild radium therapy // *JAMA.* 1990. V. 264. № 5. P. 614–618. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03450050072031>
107. *Jorgensen T.J.* *Strange Glow. The Story of Radiation.* Princeton and Oxford: Princeton University Press, 2016. 490 p.
108. *Brodsky A., Kathren R.L., Willis C.A.* History of the medical uses of radiation: regulatory and voluntary standards of protection // *Health Phys.* 1995. V. 69. № 5. P. 783–823. <https://doi.org/10.1097/00004032-199511000-00012>
109. *Mottram J.C., Russ S.* Lymphopenia following exposures of rats to “soft” X-rays and the beta-rays of radium // *J. Exp. Med.* 1921. V. 34. № 3. P. 271–273. <https://doi.org/10.1084/jem.34.3.271>
110. *Sugiura K., Failla G.* Some effects of radium radiations on white mice // *J. Gen. Physiol.* 1922. V. 4. № 4. P. 423–436. <https://doi.org/10.1085/jgp.4.4.423>
111. *Lazarus-Barlow W.S.* On the disappearance of insoluble radium salts from the bodies of mice after subcutaneous injection // *Archives of the Middlesex Hospital.* 1913. V. 30. P. 92–94.
112. *Lazarus-Barlow W.C.* The causation of cancer // *Brit. Med. J.* 1924. V. 1. № 3301. P. 647–648.
113. *Orr C.P.* Eben M. Byers: the effect of gamma rays on amateur golf, modern medicine and the FDA // *Heritage. Allegheny Cemetery.* 2004. V. 13. № 1. P. 6–7. [http://www.alleghenycemetery.com/images/newsletter/newsletter\\_XIII\\_1.pdf](http://www.alleghenycemetery.com/images/newsletter/newsletter_XIII_1.pdf) (address data 01.07.2019)
114. Lock, Stock, and History. Vita Radium Suppositories // Site “Pinterest”. <https://www.orau.org/ptp/collection/quackcures/rad-sup.htm> (address data 04.07.2019)
115. Vita Radium Suppositories (ca.1930). Produced by the Home Products Company of Denver, Colorado. Donated by Joel Lubenau. <https://www.orau.org/ptp/collection/quackcures/rad-sup.htm> (address data 04.07.2019)
116. *Белозерский Г.Н.* Радиационная экология: Учебник для бакалавриата и магистратуры. 2-е изд., пер. и доп. М.: Изд-во Юрайт, 2019. 418 с. [*Belozerskiy G.N.* Радиационная экология: Учебник для бакалавриата и магистратуры. 2-е изд., пер. и доп. М.: Изд-во Юрайт, 2019. 418 с.]



- sky G.N. Radiation Ecology: Textbook for undergraduate and graduate. 2nd Ed., Trans. and add. M.: Yurait Publishing House, 2019. 418 p. (In Russian)]
117. *Frame P. Kolb W.* Living with Radiation: the First Hundred Years. 2nd Ed. Maryland: Syntec, Inc. 2000; and: “Gilbert U-238 Atomic Energy Lab (1950–1951)” // Oak Ridge Associated Universities, 1999. <https://www.ornl.gov/ptp/collection/atomic/toys/atomic.htm> (address data 04.07.2019)
  118. UNSCEAR 2001. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex Hereditary effects of radiation. New York: United Nations, 2001. P. 5–160.
  119. *Котеров А.Н.* Основной вопрос радиационной генетики: существуют ли у людей радиационные мутанты? // Актуальная радиобиология: Курс лекций / Л.А. Ильин, Л.М. Рождественский, А.Н. Котеров, Н.М. Борисов. Высшая школа физики / Ред. коллегия серии: В.П. Смирнов (пред.) и др. Вып. 4. М.: Изд. дом МЭИ, 2015. С. 133–158. [*Kotero A.N.* The main question of radiation genetics: do people have radiation mutants? // Actual Radiobiology: a Course of Lectures / Ilyin L.A., Rozhdestvensky L.M., Kotero A.N., Borisov N.M. High School of Physics / Ed. Board Series by V.P. Smirnov (chairman) et al. Issue 4. M.: Moscow Power Engineering Institute Publishing House, 2015. P. 133–158. (In Russian)]
  120. *Котеров А.Н., Бiryukov А.П.* Дети ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 1. Оценка принципиальной возможности зарегистрировать радиационные эффекты // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012. Т. 57. № 1. С. 58–79. [*Kotero A.N., Biryukov A.P.* The offspring of liquidators of Chernobyl Atomic Power Station accident. 1. The estimation of the basic opportunity to register of radiation effect // Medical Radiology and Radiation Safety, Moscow). 2012. V. 57. № 1. P. 58–79. (In Russian. Engl. abstr.)]
  121. *Котеров А.Н., Бiryukov А.П.* Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. 2. Частота отклонений и патологий и их связь с нерадиационными факторами // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012. Т. 57. № 2. С. 51–77. [*Kotero A.N., Biryukov A.P.* The offspring of liquidators of Chernobyl Atomic Power Station accident. 2. The frequency of anomalies and pathologies and its connection to non-radiation factors // Medical Radiology and Radiation Safety, Moscow). 2012. V. 57. № 2. P. 51–77. (In Russian. Engl. abstr.)]
  122. ICRP Publication 103. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Annals of the ICRP / Ed. J. Valentin. Amsterdam–New York: Elsevier, 2007. 329 p.
  123. *Захарова М.Л., Безлепки В.Г., Кириллова Е.Н. и др.* Генетический материал радиобиологического репозитория тканей человека и некоторые результаты его исследования // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2010. Т. 55. № 5. С. 5–13. [*Zakharova M.L., Bezlepkin V.G., Kirillova E.N. et al.* Radiobiology human tissue repository genetic material and the certain results of its study // Medical Radiology and Radiation Safety, Moscow). 2010 V. 55. № 3. P. 27–45. (In Russian. Engl. abstr.)]
  124. *Безлепки В.Г., Кириллова Е.Н., Захарова М.Л. и др.* Отдаленные и трансгенерационные молекулярно-генетические эффекты пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятия ядерной промышленности // Радиационная биология. Радиоэкология. 2011. Т. 51. № 1. С. 20–32. [*Bezlepkin V.G., Kirillova E.N., Zakharova M.L. et al.* Delayed and transgenerational molecular and genetic effects of prolonged influence of ionizing radiation in nuclear plant workers // Radiation biology. Radioecology, Moscow). 2011. V. 51. № 1. P. 20–32. (In Russian. Engl. abstr. PubMed.)]
  125. *Kuzmina N.S., Myazin A.E., Lapteva N.Sh., Rubanovich A.V.* The study of hypermethylation in irradiated parents and their children blood leukocytes // Cent. Eur. J. Biol. 2014. V. 9. № 10. P. 941–950. <https://doi.org/10.2478/s11535-014-0333-y>
  126. *Kuzmina N.S., Lapteva N.Sh., Rubanovich A.V.* Hypermethylation of gene promoters in peripheral blood leukocytes in humans long term after radiation exposure // Environ. Res. 2016. V. 146. P. 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.008>
  127. *Kuzmina N.S., Lapteva N.Sh., Rusinova G.G. et al.* Gene hypermethylation in blood leukocytes in humans long term after radiation exposure. Validation set // Environ. Pollut. 2018. V. 234. P. 935–942. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.039>
  128. *Diggle G.E.* Thalidomide: 40 years on // Int. J. Clin. Pract. 2001. V. 55. № 9. P. 627–631.
  129. *Jacobson R.M., Feinstein A.R.* Oxygen as a cause of blindness in premature infants: “autopsy” of a decade of errors in clinical epidemiologic research // J. Clin. Epidemiol. 1992. V. 45. № 11. P. 1265–1287.
  130. *Lacchetti C., Ioannidis J., Guyatt G.* Surprising results of randomized trials // User’s Guides to the Medical Literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice. Eds G. Guyatt, D. Rennie, M.O. Meade, D.J. Cook. JAMA Evidence. The Evidence-Based Medicine Working Group. 2nd Ed. New York etc.: McGraw Hill Medical, 2008. P. 113–151.
  131. *Howick J.* The Philosophy of Evidence-Based Medicine. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011. 248 p.
  132. *Nguyen T.K., Nguyen E.K., Warner A. et al.* Failed randomized clinical trials in Radiation Oncology: what can we learn? // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2018. V. 101. № 5. P. 1018–1024. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.04.030>
  133. *Krauss A.* Why all randomised controlled trials produce biased results // Ann Med. 2018. V. 50. №4. P. 312–322. <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1453233>
  134. *Cartwright N.* Are RCTs the gold standard? // Biosocieties. 2007. V. 2. № 1. P. 11–20. <https://doi.org/10.1017/S1745855207005029>
  135. *Cartwright N., Munro E.* The limitations of randomized controlled trials in predicting effectiveness // J. Eval. Clin. Pract. 2010. V. 16. № 2. P. 260–266. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2010.01382.x>
  136. *Grossman J., Mackenzie F.* The randomized controlled trial: gold standard, or merely standard? // Perspect. Biol. Med. 2005. V. 48. № 4. P. 516–534. <https://doi.org/10.1353/pbm.2005.0092>

137. *Peto R., Doll R., Buckley J.D., Sporn M.B.* Can dietary betacarotene materially reduce human cancer rates? // *Nature*. 1981. V. 290. № 5803. P. 201–208. <https://doi.org/10.1038/290201a0>
138. *User's Guides to the Medical Literature. Essentials of Evidence-Base Clinical Practice / Eds G. Guyatt, M.O. Meade, D. Rennie, P.R. Lee, D.J. Cook.* JAMA Evidence. The Evidence-Based Medicine Working Group. 2nd Ed. New York etc.: McGraw Hill Medical, 2008. 359 p.
139. *Stampfer M.J., Colditz G.A.* Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence // *Prev. Med.* 1991. V. 20. № 1. P. 47–63. [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(91\)90006-p](https://doi.org/10.1016/0091-7435(91)90006-p)
140. *Petitti D.B., Perlman J.A., Sidney S.* Postmenopausal estrogen use and heart disease // *N. Engl. J. Med.* 1986. V. 315. № 2. P. 131–132. <https://doi.org/10.1056/NEJM198607103150213>
141. *Petitti D.B., Perlman J.A., Sidney S.* Noncontraceptive estrogens and mortality: long-term follow-up of women in the Walnut Creek Study // *Obstet. Gynecol.* 1987. V. 70. № 3. Pt. 1. P. 289–293.
142. *Gage S.H., Munafò M.R., Davey Smith G.* Causal inference in developmental origins of health and disease (DOHaD) research // *Annu. Rev. Psychol.* 2016. V. 67. P. 567–585. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033352>
143. *Lobo R.A.* Hormone-replacement therapy: current thinking // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. V. 13. № 4. P. 220–231. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.164>
144. *Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA*. 2002. V. 288. № 3. P. 321–333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>
145. *Dalton S.O., Boesen E.H., Ross L. et al.* Mind and cancer. do psychological factors cause cancer? // *Eur. J. Cancer*. 2002. V. 38. № 10. P. 1313–1323. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(02\)00099-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(02)00099-0)
146. *Johansen C.* Mind as a risk factor for cancer—some comments // *Psychooncology*. 2012. V. 21. № 9. P. 922–926. <https://doi.org/10.1002/pon.3143>
147. *Heikkilä K., Nyberg S.T., Theorell T. et al.* Work stress and risk of cancer: meta-analysis of 5700 incident cancer events in 116,000 European men and women // *Brit. Med. J.* 2013. V. 346. Art. f165. 10 p. <https://doi.org/10.1136/bmj.f165>
148. *Psychological Stress and Cancer // National Cancer Institute at the National Institute of Health. U.S. Department of Health and Human Services, 2012.* <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings/stress-fact-sheet> (address data 04.07.2019)
149. *Does stress affect cancer risk? Together we will beat cancer.* Cancer Research UK. 2018. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/cancer-controversies/stress> (address data 04.07.2019)
150. *Antonova L., Aronson K., Mueller C.R.* Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology // *Breast Cancer Res.* 2011. V. 13. № 2. Art. 208. 15 p. <https://doi.org/10.1186/bcr2836>
151. *Hjerl K., Andersen E.W., Keiding N. et al.* Breast cancer risk among women with psychiatric admission with affective or neurotic disorders: a nationwide cohort study in Denmark // *Br. J. Cancer*. 1999. V. 81. № 5. P. 907–911. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690785>
152. *Reiche E.M., Nunes S.O., Morimoto H.K.* Stress, depression, the immune system, and cancer // *Lancet Oncol.* 2004. V. 5. № 10. P. 617–625. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01597-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01597-9)
153. *Soung N.K., Kim B.Y.* Psychological stress and cancer // *J. Anal. Sci. Technol.* 2015. V. 6. Art. 30. 6 p. <https://doi.org/10.1186/s40543-015-0070-5>
154. *Koterov A.N., Biryukov A.P.* The possibility of determining of anomalies and pathologies in the offspring of liquidators of Chernobyl accident by the non-radiation factors // *Int. J. Low Radiat. (Paris)*. 2011. V. 8. № 4. P. 256–312. <https://doi.org/10.1504/IJLR.2011.046529>
155. *Antoni M.H., Lutgendorf S.K., Cole S.W. et al.* The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms // *Nat. Rev. Cancer*. 2006. V. 6. № 3. P. 240–248. <https://doi.org/10.1038/nrc1820>
156. *Li P., Huang J., Wu H. et al.* Impact of lifestyle and psychological stress on the development of early onset breast cancer // *Medicine (Baltimore)*. 2016. V. 95. № 50. Article e5529. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005529>
157. *Ross L., Boesen E.H., Dalton S.O., Johansen C.* Mind and cancer: does psychosocial intervention improve survival and psychological well-being? // *Eur. J. Cancer*. 2002. V. 38. № 11. P. 1447–1357. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(02\)00126-0](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(02)00126-0)
158. *IARC 2014. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Internal Report 14/002 // Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for IARC Monographs during 2015–2019. Lyon, France, 2014. Updated 2018. 54 p.*
159. *Gotzsche P.C.* *Deadly Medicines and Organised Crime. How Big Pharma has Corrupted Healthcare.* London: Radcliffe Publishing, 2013. 310 p. [*Гемме П.* Смертельно опасные лекарства и организованная преступность: как большая фарма коррумпировала здравоохранение: Пер. с англ. Л.Е. Зиганшиной. М.: Изд-во “Э”, 2016. 464 с. (In Russian)]
160. *Davey Smith G.* Data dredging, bias, or confounding. They can all get you into the BMJ and the Friday papers // *Brit. Med. J.* 2002. V. 325. № 7378. P. 1437–1438. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7378.1437>
161. *Feinstein A.R.* Clinical biostatistics. XLVII. Scientific standards vs. statistical associations and biologic logic in the analysis of causation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979. V. 25. № 4. P. 481–492. <https://doi.org/10.1002/cpt1979254481>
162. *Knottnerus J.A.* The JECH gallery. Alvan R. Feinstein // *J. Epidemiol. Community Health*. 2002. V. 56. № 5.

- P. 322.  
<https://doi.org/10.1136/jech.56.5.322>
163. *Feinstein A.R.* Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century // *J. Clin. Epidemiol.* 1995. V. 48. № 1. P. 71–79.  
[https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00110-C](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00110-C)
164. USEPA 2006. A Framework for Assessing Health Risks of Environmental Exposures to Children. EPA/600/R-05/093F. Washington, DC: National Center for Environmental Assessment Office of Research and Development U.S. Environmental Protection Agency, 2006. 145 p.
165. IARC 1987. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs, Volumes 1 to 42, Lyon 1987. 449 p.
166. IARC 2012. Radiation. A review of human carcinogens. V. 100 D. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France, 2012. 341 p.
167. *Rothman K.J., Poole C.* A strengthening programme for weak associations // *Int. J. Epidemiol.* 1988. V. 17. № 4. P. 955–959.
168. *Greenland S., Robins J.M.* Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding // *Int. J. Epidemiol.* 1986. V. 15. № 3. P. 413–419. Репринт: *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2009. V. 6. № 4.  
<https://doi.org/10.1186/1742-5573-6-4>
169. *Frick U., Rehm J.* Can we establish causality with statistical analyses? The example of Epidemiology // *Statistics and Causality: Methods for Applied Empirical Research* / Eds W. Wiedermann, A. von Eye. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2016. P. 407–431.
170. *Andersen H.* History and philosophy of modern epidemiology. Based on a talk delivered at the &HPS Conference, Pittsburgh, October 2007. <http://philsci-archival.pitt.edu/4159/> (address data 04.07.2019)
171. *Charlton B.G.* Attribution of causation in epidemiology: chain or mosaic? // *J. Clin. Epidemiol.* 1996. V. 49. № 1. P. 105–107.  
[https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00030-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00030-5)
172. *Charlton B.G.* The Zombie science of evidence-based medicine: a personal retrospective. A commentary on Djulbegovic, B., Guyatt, G.H. & Ashcroft, R.E. (2009). *Cancer Control*, 16, 158–168 // *J. Eval. Clin. Pract.* 2009. V. 15. № 6. P. 930–934.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01267.x>
173. *Charlton B.G.* Are you an honest scientist? Truthfulness in science should be an iron law, not a vague aspiration // *Med. Hypotheses*. 2009. V. 73. № 5. P. 633–635.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.05.009>
174. *Charlton B.G.* The cancer of bureaucracy: how it will destroy science, medicine, education; and eventually everything else // *Med. Hypotheses*. 2010. V. 74. № 6. P. 961–965.  
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.11.038>
175. *Rose S.P.R.* *Molecules and Minds*. Philadelphia: Milton Keynes, Open University Press, 1987. 144 p.
176. *Charlton B.G.* A critique of biological psychiatry // *Psychol. Med.* 1990. V. 20. № 1. P. 3–6.
177. *Fujimara J.H., Chou D.Y.* Dissent in science: Styles of scientific practice and the controversy over the cause of AIDS // *Social. Sci. Mecl.* 1994. V. 38. № 8. P. 1017–1036.
178. *Parascandola M., Weed D.L.* Causation in epidemiology // *J. Epidemiol. Community Health*. 2001. V. 55. № 12. P. 905–912.  
<https://doi.org/10.1136/jech.55.12.905>
179. *Arnett J.C.* The EPA’s Fine Particulate Matter (PM2.5) Standards, lung disease, and mortality: a failure of epidemiology // *Advancing Liberty From the Economy to Ecology*. 2006. № 4. 17 p.
180. *Bluming A.Z., Tavris C.* Hormone replacement therapy: real concerns and false alarms // *Cancer J.* 2009. V. 15. № 2. P. 93–104.  
<https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e31819e332a>; and: *Bluming A.* Hormone replacement therapy. Judgment Day. What should we know? Presentation. International Symposium on Understanding Health Benefits and Risks. Johns Hopkins University, May 28, 2009. 104 slides.  
<https://jscholarship.library.jhu.edu/handle/1774.2/33639> (address data 04.07.2019)
181. *Morabia A.* Hume, Mill, Hill, and the sui generis epidemiologic approach to causal inference // *Am. J. Epidemiol.* 2013. V. 178. № 10. P. 1526–1532.  
<https://doi.org/10.1093/aje/kwt223>
182. *Peeters P.J.H.L.* Etiological studies in complex diseases // *Division of Pharmacoepidemiology and Clinical Pharmacology of the Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, as part of the CARING consortium (Cancer Risk and INsulin analogues)*. The CARING project has received funding from the European Community’s 7th Framework Programme under grant agreement no 282526. 2016. 246 p.
183. *Goodman K.J., Phillips C.V.* Hill’s criteria of causation // *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science* / Eds B.S. Everitt, D.C. Howell. V. 2. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. P. 818–820.
184. *Phillips C.V.* Gateway effects: why the cited evidence does not support their existence for low-risk tobacco products (and what evidence would) // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015. V. 12. № 5. P. 5439–5464.  
<https://doi.org/10.3390/ijerph120505439>
185. Site “Tobacco Tactics”. Carl V Phillips.  
[https://www.tobaccotactics.org/index.php/Carl\\_V\\_Phillips](https://www.tobaccotactics.org/index.php/Carl_V_Phillips) (address data 04.07.2019)
186. *Gori G.B.* Epidemiologic evidence in public and legal policy: reality or metaphor? *Critical Legal Issues*. Washington: Washington Legal Foundation. Working Paper Series No. 124, 2004. 33 p.  
<https://s3.us-east-2.amazonaws.com/washlegal-uploads/upload/GoriWP.pdf> (address data 08.07.2019)
187. *Greenland S., Brumback B.* An overview of relations among causal modelling methods // *Int. J. Epidemiol.* 2002. V. 31. № 5. P. 1030–1037.  
<https://doi.org/10.1093/ije/31.5.1030>
188. *Phillips C.V.* Quantifying and reporting uncertainty from systematic errors // *Epidemiology*. 2003. V. 14. № 4. P. 459–466.  
<https://doi.org/10.1097/01.ede.0000072106.65262.ae>

189. Phillips C.V., LaPole L.M. Quantifying errors without random sampling // BMC Med. Res. Methodol. 2003. V. 3. Art. 9. 10 p. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-9>
190. Phillips C.V., Goodman K.J. The missed lessons of Sir Austin Bradford Hill // Epidemiologic Perspectives & Innovations. 2004. V. 1. Art. 3. 5 p. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-1-3>
191. Terris M. The Society for Epidemiologic Research and the future of epidemiology // J. Public Health Policy. 1993. V. 14. № 2. P. 137–148. <https://doi.org/10.2307/3342960>

## Hill's Criteria “Biological Plausibility”. Integration of Data from Various Disciplines for Epidemiology and Radiation Epidemiology

A. N. Koterov<sup>a,#</sup>, L. N. Ushenkov<sup>a</sup>, and A. P. Biryukov<sup>a</sup>

<sup>a</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

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

In the review the various aspects of “Biological plausibility” criterion, sometimes replaced by the “Coherence” criterion (consistency with well-known medical and biological knowledge) are considered. The importance of the criterion for epidemiological evidence of causation, especially for such disciplines (ecology, toxicology, carcinogenesis), in which there are difficulties not only to perform of experiments, but even to observe the effect, is noted. Only statistical approaches in epidemiology are incapable to prove the true causality for association (possibly the effect of chances, confounders, biases and reverse causation). Without knowledge of the biological mechanism and a plausible model, such relationship (especially for weak associations) cannot be regarded as confirmation of the true causation of the effect of the factor. The essence of the criterion is mean the integration of data from various biomedical disciplines, including experiments on animals and *in vitro*. There are three (Weed D.L., Hursting S.D., 1998) and four (Susser M., 1977; 1986) levels of attaining biological plausibility and coherence with existing knowledge. The methodologies for integrating data from various disciplines through Bayesian analysis (Bayesian meta-analysis) based on Weight of Evidence (WoE) and teleoanalysis are considered. The latter is a combination of data from different types of studies to quantify the causal relationship between two such associations, each of which can be proved, but to determine the relationship between the causality of the first and the final effect of the second is difficult for several reasons, including an ethical plan. The approach by teleoanalysis seems doubtful. Despite the need for the criterion “Biological plausibility”, it, like almost all of Hill's criteria (except for “Temporal”) is neither necessary nor sufficient for evidence. Examples are presented (including the effects of radiation) which show first, that “Biological plausibility” depends upon the biological knowledge on the day, and, second, that there are real, but seemingly implausible associations, as well as vice versa. This is base for criticism by some authors (A.R. Feinstein; K.J. Rothman and S. Greenland; B.G. Charlton; K. Goodman and C.V. Phillips) both specifically for the criterion “Biological plausibility” and the entire inductive approach based on causal criteria. However, the “Biological plausibility” criterion remains important for proving causality in epidemiological studies, especially for those disciplines that public health relies on in making preventive decisions and developing safety standards.

**Keywords:** causality criterion ‘Biological plausibility’, Weight of Evidence, integration of data from biomedical disciplines, Bayesian meta-analysis, teleoanalysis