

МЕТОДОЛОГИЯ
НАУЧНОГО ПОИСКА

УДК 167:61:573.01:616.036.22

КРИТЕРИЙ ХИЛЛА “ЭКСПЕРИМЕНТ”. КОНТРАФАКТИЧЕСКИЙ
ПОДХОД В ДИСЦИПЛИНАХ НЕРАДИАЦИОННОГО
И РАДИАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ#

© 2020 г. А. Н. Котеров^{1,*}, Л. Н. Ушенкова¹, А. П. Бирюков¹

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

*E-mail: govorilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 05.11.2019 г.

После доработки 18.11.2019 г.

Принята к публикации 20.11.2019 г.

Обзор формализует, уточняет и расширяет теоретические и практические аспекты использования контрафактической концепции в дисциплинах нерадиационного и радиационного профиля. Рассмотрена суть критерия причинности Хилла (Hill A.V., 1965) “Эксперимент”, в основе которого лежит подход “от противного”, для эпидемиологии – “природный эксперимент”. Он заключается в наблюдении за эффектом, искомая причина которого либо снижает интенсивность, либо устраняется совсем, причем независимо от исследователя (в отличие от контролируемых экспериментов в биологии и медицине). Такой подход в философии называется “контрафактическим” (“counterfactual”: “против-факта”). Хилл назвал эту методологию “самой сильной поддержкой гипотезы причинности”. Изложены философский смысл и история понятия “контрафактический” в гуманитарных дисциплинах (D. Hume, J. Newman, D. Lewis и др.). Приведены данные об использовании контрафактического подхода в эпидемиологии (разработка специальной теории и методологии – 1980–1990-е годы; S. Greenland, G. Maldonado и K.J. Rothman). Выявилась нередкая замена термина “counterfactual” на суррогатные и многословные объяснения (западные и отечественные авторы; некоторые международные организации) типа “Reversibility”, “Stop/recovery studies”, “Intervention”, “Prevention”, “Manipulation”, “Обратимость” и пр. Сделан вывод, что эти “кустарные” конструкции целесообразно заменить на единственный унифицированный термин “контрафактический”. Рассмотрены понятия “контрафактического идеала” и “контрафактического контраста”. По сути это синонимы, но существуют отличия в практике их применения. “Контрафактический идеал” обосновывает идеальную контрольную группу, когда индивидуум или группа людей, подвергавшихся воздействию, сравниваются с тем же самым индивидуумом или с той же самой группой, но без воздействия. Причем – в то же самое время. Подобный подход на деле невозможен, поэтому используется замена на реальные группы сравнения, т.е. *контроли* (“контрасты”), имитирующие “идеал”. В связи с этим может наблюдаться дуализм термина “контрафактический”: это и синоним контроля либо группы сравнения (в экспериментальных науках), и методический подход на основе устранения воздействия с последующим наблюдением за эффектом (преимущественно в описательных дисциплинах). Помимо примеров контрафактического подхода в общей эпидемиологии, рассмотрен ряд соответствующих фактов и сценариев из радиационной эпидемиологии. Они связаны в основном со снижением канцерогенных эффектов при уменьшении уровня лучевой экспозиции на тот или иной контингент (уменьшение диагностических и терапевтических доз, ужесточение НРБ и др.). Это и группы облученных *in utero* при рентгенокопии беременных в 1940–1960-х годах, и дети, подвергавшиеся радиотерапии по поводу нераковых патологий в 1920-х – 1950-х годах, и работники ядерной индустрии, и радиологи, и некоторые другие контингенты.

Ключевые слова: критерий причинности “Эксперимент”, контрафактический идеал, контрафактический подход в радиационной эпидемиологии, облучение детей и *in utero*

DOI: 10.31857/S0869803120060193

Как и четыре предыдущих обзора, посвященных отдельным критериям причинности Хилла (Hill A.V., 1965 [1])¹ (список примечаний идет после основного текста), а именно: “Силе связи”

(по параметрам относительного риска (RR) [5] и величины корреляции [6]), “Временной зависимости” [4] и “Биологическому правдоподобию” [7], настоящая публикация является детализированной преамбулой к нашему циклу теперь уже из четырех сообщений в журнале “Радиационная

Публикуется в авторской редакции.

биология. Радиоэкология”. Этот цикл рассматривает вопросы причинности в описательных дисциплинах, в том числе радиационного профиля. Два сообщения увидели свет [2, 3], а два пока запланированы. Они посвящены каузации и изложению исторических истоков, сути, ограничениям, широте применения и радиационному аспекту руководящих принципов/критериев, по которым устанавливается причинность в неэкспериментальных дисциплинах. Нами уже отмечалось [7], что материал, опубликованный по теме с начала 1950-х годов (почти нацело – США [2–7]), 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 [4]), слишком велик, чтобы изложить его в четырех даже очень объемных журнальных статьях. Поэтому и возникла необходимость в отдельных подробных публикациях по наиболее важным критериям [4–7] (и настоящий обзор). Все они должны быть изданы до Сообщение 3, что дало бы возможность изложить в последнем соответствующий материал в кратком виде, со ссылками на работы-преамбулы.

Хилл в своей программной публикации 1965 г. [1] подразумевал под критерием “Эксперимент” не то, что обычно понимается под этим наименованием, а так называемый “контрафактический подход” (“counterfactual”, хотя Хилл этого слова и не использовал; русскоязычная терминология рассматривается ниже). Коротко говоря, этот подход заключается в устранении вероятного причинного фактора с последующим наблюдением за эффектом (“от противного” [8]). Такой подход широко, часто – стихийно, используется и в отечественных медико-биологических исследованиях (назван в основных [8, 9] и прочих [10] российских пособиях по эпидемиологии), но ни естественно-научная философия, ни даже приемлемая терминология, не говоря уже о тонкостях смыслов, пока не получили освещения в российских работах указанного профиля. Как будет видно ниже, в современном русском языке отсутствуют даже твердые правила использования слова “контрафактический”. И это несмотря на то, что название “counterfactual” для определенного подхода в западной философии, гносеологии и языкознании известно с 1940-х годов. [11, 12] (цитировано по [13]). А в эпидемиологии – минимум с 1980-х годов [14], с полной разработкой концепции в конце 1990-х – начале 2000-х годов [15–19] (подробнее ниже).

Представляет интерес также применение контрафактического подхода в дисциплинах радиационного профиля, как экспериментальных (радиобиология), так и преимущественно описательных (радиационная эпидемиология и пр.).

Насколько нам известно, для дисциплин второго типа идеология такого подхода мало разработана.

Однако по факту критерий причинности “Эксперимент” в настоящее время не исчерпывается только контрафактической концепцией, предложенной Хиллом в качестве одного из руководящих принципов. Важным для экспериментальных дисциплин, в том числе радиобиологии, радиационной генетики и пр., является то, что для подтверждения истинности связи между воздействующим фактором и эффектом необходим вклад также эмпирических данных, полученных на различных экспериментальных моделях (предусматривающих как молекулярно-клеточные подходы, так и опыты на животных). И действительно, ряд авторов [20–31], в том числе западных пособий по эпидемиологии [25–28] и философии естественно-научных дисциплин [29], а также документов национальных и международных организаций [30, 31], рассматривают критерий Хилла “Эксперимент” только в соответствии с его прямым названием. То есть – как использование данных *in silico*², *in vitro* и на животных для подтверждения истинности эпидемиологических ассоциаций. Этот момент имеет ряд аспектов, среди которых возможно перенесения на человека данных, полученных на других моделях, играет кардинальную роль, и достаточно весомые допущения в данном плане неоднозначны.

Названные проблемы, формально подпадающие под критерий “Эксперимент”, рассматриваются также в рамках иных критериев Хилла – “Биологического правдоподобия” (см. предыдущий обзор [7]) и “Согласованности с текущими фактами и теоретическими знаниями” [1]. Их запланировано изложить также в будущем Сообщение 3. Настоящий же обзор посвящен критерию “Эксперимент” строго в его понимании Хиллом, т.е. контрафактическому подходу, начиная от недоработанности соответствующей русскоязычной терминологии и философским аспектам, и заканчивая применением концепции в дисциплинах радиационного профиля.

КОНТРАФАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД В РАЗЛИЧНЫХ ДИСЦИПЛИНАХ

*Термины “контрафактический”
и “контрфактический” в русскоязычных источниках*

Наше исследование показало, что используемый нами [2–4, 7] термин “контрафактический” в русскоязычной литературе *по медико-биологическим проблемам* – отсутствует (в том числе в форме “контрфактический”, т.е. без “а”). Хотя, как сказано, сам подход “от противного” [8] распространен широко; точнее сказать – повсеместно, по крайней мере в контролируемых экспериментах (рассмотрено ниже). Для иных дисциплин,

где в русскоязычных источниках используется названный термин (философия, языкознание, гносеология, история), он предстает в форме то “контрфактический” [36–38], то “контрафактический” [39–44], причем однозначности нет даже для словарей и энциклопедий. Так, слово “контрфактический” (без “а”), которое *подчеркивает* “словарь Word”, тем не менее обнаружено в “Русском орфографическом словаре” под редакцией В.В. Лопатина от 2007 г. [36] (и более поздние издания), представленного также on-line. Слова “контрафактический”, которое “словарь Word” *не подчеркивает*³, в орфографическом словаре нет.

Однако в томе 2 (2010) четырехтомника “Новая философская энциклопедия” есть статья специалиста по контрафактическому подходу в философии Е.А. Сидоренко (на этого автора много ссылок), и она называется “Контрафактические высказывания” [41]. При этом никакой статьи на термин “контрфактический” в энциклопедии нет, несмотря на названный “Русский орфографический словарь” [36].

И нам остается присоединиться к философскому наименованию как наиболее адекватно отображающему суть. К тому же слово “контрафактический” по звучанию представляется более уместным. Правда, углубляться в соответствующие правила русского языка мы возможности не имеем.

Неудовлетворительность термина “Эксперимент” для подразумеваемой Хиллом методологии

Это неудачное, слишком неспецифичное, название для контрафактического подхода имело истоком, вероятно, работу Lilienfeld A.M., 1959 [45], в которой среди принципов установления причинности эффектов курения, с попутным упоминанием термина “эксперимент”, предлагалась методология, основанная на устранении действия фактора: “Поставьте эксперимент, чтобы определить, приводит ли прекращение этой привычки к снижению смертности от конкретной патологии”⁴.

В 1965 г. Хилл так и назвал соответствующий критерий: “Эксперимент”, хотя подразумевался, как уже говорилось, не собственно эксперимент в том смысле, как все его понимают, а только контрафактический (без использования этого термина) [1]. Кратко в [1] было сказано об эффекте некоторых “превентивных мер”. Например — уменьшения уровня пыли на рабочем месте, замены смазочных масел, отказа курить сигареты. “Изменится ли частота связанных с этими факторами событий? Таким образом может быть выявлена самая сильная поддержка гипотезы причинности” [1]⁵.

Подход по наблюдению эффекта после предотвращения воздействия (“prevention”) для

медико-биологических дисциплин имелся в свое время у Клода Бернара (С. Bernard; 19 в.), на что указывал А.Ж. Bollet в 1964 г. [46] (см. в [3]).

О названном подходе в эпидемиологии *как правиле* впервые упоминалось, по всей видимости, в работе Wynder E.L., 1956 [47], где среди четырех постулатов установления причинности рака есть положение, что удаление фактора, либо снижение интенсивности его воздействия, должно снижать и инцидентность патологии. В 1957 г. подход в форме предотвращения действия агента (“prevention”) был введен R.J. Huebner для инфекционных (вирусных) заболеваний [48] и А.М. Lilienfeld для хронических патологий [49]⁶ (последний был развит в цитированной выше работе Lilienfeld A.M., 1959 [45]). В Сообщении Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. [50]⁷, несмотря на анализ данных о снижении частоты патологий у переставших курить, нет отдельного критерия, основанного на этом подходе.

И никто из перечисленных авторов, кроме Хилла, не давал конкретного названия указанному постулату/критерию⁸. В результате наименование “Эксперимент”, как и некоторые другие термины из списка Хилла, привело к смещению понятий и критике⁹.

Вот цитата из авторитетного источника Rothman K.J., Greenland S., 2005 [51]¹⁰:

“Неясно, что Хилл имел в виду под экспериментальными данными. Он мог бы сослаться на свидетельства лабораторных опытов на животных или на доказательства, полученные в экспериментах на людях. Но последние редко доступны для большинства эпидемиологических исследований, а данные для животных относятся к иным видам и, как правило, к уровням воздействия, отличающимся от таковых для человека. Из примеров Хилла представляется, что то, что он имел в виду под экспериментальными данными, было результатом устранения какого-либо вредного воздействия по программе вмешательства или профилактики, а не результатами лабораторных экспериментов”¹¹.

Таким образом, K.J. Rothman и S. Greenland [51] в очередной раз (это нами уже отмечалось [7]) предложили здесь аргумент советского кинематографа: “А если бы он вез патроны?”. Контрафактический эксперимент, мол, на людях поставить трудно, не все факторы подобны сигаретам и поддаются превентивным вмешательствам, другие опыты на людях редко возможны, а данные на животных — заведомо неадекватны.

Позднее приведенные рассуждения из [51] повторили и другие авторы [53] (в [53] отмечается, что контрафактические взгляды Хилл могли сформироваться под влиянием основателя мето-

дики рандомизированных исследований Р. Фишера (R. Fisher; см. в [2]), с которым Хилл бы дружен, по крайней мере, несколько лет).

Вот еще цитата, из пособия по эпидемиологии поведения (т.е. по психологии) Merrill R.M. et al., 2016 [26], авторы которого, похоже, совсем ничего не поняли:

“Неясно, что Хилл имел в виду под этим критерием. Возможно, он имел в виду, что дизайн экспериментальных исследований лучше подходит для поддержки утверждений о причинно-следственной связи из-за их большего контроля над измерениями, объектами, конфаундерами и смещениями”¹².

В последующем пособии, уже по собственно эпидемиологии (Merrill R.M., 2017 [27]), первый и теперь единственный автор вовсе не ломал себе голову, а отнес критерий Хилла “Эксперимент” только к рандомизированным контролируемым испытаниям, попутно перечислив дизайны эпидемиологических исследований.

Помимо этих весомых источников с их недомыслиями, нам известна масса иных (пособия и конкретные работы), где не утруждали себя излишествами толкований, а по-видимому, прямо отталкивались от названия. То есть “Эксперимент” у Хилла значит эксперимент в обычном смысле, на клетках, животных, людях [20–25, 27–31] (и мн. др.; в том числе мы ранее [54], хотя и повторив за НКДАР-2006 [31]). Что попадает скорее в сферу действия критерия “Биологическое правдоподобие” (“Biological plausibility”) [7]. Иной раз критерий “Эксперимент” вовсе опускался; его заменяли “Биологическое правдоподобие” и “Согласованность” (“Coherence”), без всякого контрафактического подхода [55–58].

Философский смысл и история понятия “контрафактический”

Судя по всему, для биологии, медицины и эпидемиологии теория контрафактического подхода в отечественных дисциплинах формально не озвучена¹³, поэтому последнее целесообразно сделать кратко хотя бы в рамках настоящего обзора.

Согласно западной энциклопедии по статистике (2005) [59], термин “counterfactual conditional” (“контрафактическая условность”) “используется в логическом анализе применительно к выражениям типа: “Если бы *A* произошло, то и *B* бы произошло”. Чтобы быть контрафактическим, т.е. “против факта”, это *A* должно быть ложным или несоответствующим нашему миру”¹⁴.

В словаре по эпидемиологии под редакцией M. Porta (2014) [60] термин “counterfactual” обозначает “событие или условие... которое не происходит (т.е. противно факту), но по одному из

пунктов логически возможно”¹⁵. Согласно этому источнику, “counterfactual logic” (“контрафактическая логика”) представляет собой дедуктивное рассуждение, включающее контрафактические посылки (premises) или условия (conditions), про которые известно, что они противоречат факту [60].

В оксфордском словаре по эпидемиологии под редакцией Дж. Ласта (2001 г.; перевод 2009 г.) [61] конструкция “counterfactual definition” (“контрафактическое определение”) переведена как “определение от противного”, или “мера эффекта, в определении которой хотя бы одно из двух условий определения переменных должно противоречить факту” (перевод не слишком удачен). Более термин “counterfactual” в словаре [61] не встречается.

Согласно пособию по философии науки (Hofmann V. et al., 2007) [29], контрафактический подход состоит в том, что «присутствие или отсутствие причины “приводит к различию»».

Называются также понятия “counterfactual outcome” (“контрафактический исход”), “potential outcome”, являющийся синонимом “counterfactual models” [60] и “counterfactual approach” (“контрафактический подход”). Последний также имеет синоним (“potential-outcomes approach”; мы переводим как “подход по потенциальному исходу”) и является общей концепцией для философии, статистики и эпидемиологии [14, 15]. В свою очередь, “counterfactual models” = “potential-outcomes model of causation”, отображается и как “response-schedule model” (наш перевод: “модель назначенного ответа”) [60].

Нет необходимости углубляться в тонкости определений вокруг контрафактического подхода. Отметим только, что в относительно немногих источниках нами было насчитано 59 сочетаний слов и понятий с определением “counterfactual” (ниже).

В обзорных публикациях на тему и в других документах отмечается [15, 17, 18, 59, 62, 63], что впервые контрафактический подход для определения причины (различные определения причины см. в [2]) был предложен философом Дэвидом Юмом (D. Hume; 18 в.), причем замечено это было спустя более 200 лет – в статье от 1973 г. философа Дэвида Люиса (D. Lewis; США) [64].

Соответствующие ряду критериев Хилла “Правила” (причинности) Д. Юма (см. в [2, 3]) входят в его книгу “Трактат о человеческой природе...” (1739–1740) и включены в том 1 перевода [65]. Но контрафактическое определение причинности, вставленное как бы между делом, находится в иной книге – в “Исследовании о человеческом познании” (1748), включенной уже в том 2 перевода [66].

Сказано следующее [66]:

“...мы можем поэтому определить причину как объект, за которым следует другой объект... Иными словами, если бы не было первого объекта, то никогда не существовало бы и второго”¹⁶.

В примечании к переводу данного фрагмента отмечено [66]: “Эта фраза добавлена в издании 1753 г.” Вероятно, речь идет именно о контрафактическом подходе; таким образом, даже Д. Юм не сразу дошел здесь до полноты мысли.

Статья D. Lewis от 1973 г. [64] и предшествующая ей его монография “Counterfactuals” от того же года [13]¹⁷ иногда расцениваются (прямо или косвенно) [17, 59, 63, 67] как первая после Д. Юма попытка внедрить контрафактический подход в философию и гносеологию. Но ряд статистиков, лингвистов и философов развивали это положение до D. Lewis:

- Neyman J., 1923 (предложена “модель назначенного ответа”; см. выше) [68] (цитировано по [14, 18]);
- Chisholm R., 1946 (конструкция “Contrary-to-fact conditional”) [11] (цитировано по [13]);
- Goodman N., 1947 (термин “Counterfactual”) [12] (цитировано по [13, 37]); монография Goodman N., 1955 [69] (цитировано по [37]);
- Popper K., 1949 [70] (конструкция “Contrary-to-fact conditional”) (цитировано по [41]);
- Bunge M.A., 1959 [71] (цитировано по [62]);
- Mackie J.L., 1962 (термин “Counterfactual”) [72] (цитировано по [13]);
- Rescher N., 1964 [73] (цитировано по [13]);
- Simon H.A., Rescher N., 1966 (термин “Counterfactual”) [74];
- Stalnaker R.C., 1968 [75] (цитировано по [13, 15, 18]).

И в последующие десятилетия контрафактическая концепция рассматривалась многими авторами в рамках различных дисциплин (в качестве обзоров см. [18, 62]), однако нас интересуют только медико-биологические направления.

Возникает вопрос, когда появился термин “counterfactual”. В современном нам англо-русском словаре его нет; в словаре иностранных слов тоже, хотя подобное слово в английском языке все же имеется (переводчик Google “узнает” (переводит, правда, “калькой”), “Word” – не подчеркивает). Самое раннее из известных нам использований термина, как видно по списку источников выше, относится к статье от 1947 г. [12], позднее включенной (согласно [37]) в монографию 1955 г. [69]. Видно также, что в предыдущей публикации 1946 г. [11] этого термина в точном виде еще нет.

Уместно привести распространенные примеры контрафактических конструкций. Главной из них является, вероятно, сентенция из моногра-

фии Lewis D., 1973 [13], воспроизводимая в последующих источниках [59] (и др.; см., например, по поиску в Google):

“Если бы кенгуру не имели хвостов, они бы упали вниз головой” (“If kangaroos had no tails, they would topple over”) [13].

Высказав это, D. Lewis далее с помощью формул, включающих массу греческих символов, анализирует данную фразу с контрафактических позиций, рассматривая некие иные миры (названные в [17, 63] “альтернативными мирами Льюиса”), в которых кенгуру могли бы существовать, не имея хвостов. В том числе такие миры, где бы они ходили с костылями. Автор указывает, что подобные миры маловероятны, поскольку кенгуру не могут использовать костыли. Эти миры воображаемы еще и потому, что не имеющие только хвостов кенгуру на самом деле будут отличаться и по другим параметрам, в частности генетическим (раз нет хвостов) и т.д. [13].

Как отмечается в [15] со ссылкой на [76], контрафактический подход иногда критикуют именно за то, что, при рассмотрении причин прошлых событий, представляются такие ситуации, которые никогда не встречались и, таким образом, не могут быть наблюдаемы и эмпирически тестируемы. В результате причинные выводы, основанные на контрафактическом подходе, зависят как бы от непроверяемых допущений. То же самое сказано в энциклопедии по статистике [59] со ссылками на [76, 77].

Другим распространенным примером, приводимом в пособиях и энциклопедиях, является следующий [29, 59]: “Если бы я час назад принял две таблетки аспирина вместо стакана воды, то моя головная боль прошла бы”.

В лингвистических и гносеологических дисциплинах рассматривается много словесных конструкций типа “Если бы я был на вашем месте, я бы...” [41, 59] или типа поговорки про бабушку и дедушку. Это целое направление (например, [37, 39, 41–44]). А “альтернативные миры Льюиса” (“Ирреалис и ирреальность” [39]) нашли место в исторических науках, например: “Гражданская война в США... контрафактическая история...” [40], “Контрфактические [так] исторические исследования” [38] и др.

Философские и прочие истоки контрафактического подхода пришлось изложить потому, что все они в той или иной степени рассматриваются в посвященных этой концепции эпидемиологических источниках, особенно работы D. Lewis. Отсюда может создаться впечатление, что и терминология, и формализация введены в данную дисциплину уже давно, но это не совсем так.

*Контрафактический подход в эпидемиологии.
Терминологические вариации*

Этот подход как таковой использовался в эпидемиологии задолго до формирования соответствующих формальных, теоретических построений и терминологии. John Snow (1813–1858)¹⁸ в 1854 г. рекомендовал вывести из эксплуатации общественную водоразборную колонку (снять рычаг), которая, как ему удалось показать, могла распространять холеру в одном из районов Лондона. После этого локальная эпидемия пошла на убыль [78]. Данная иллюстрация контрафактического подхода входит во все пособия и словари по эпидемиологии [9, 25, 27, 58, 60, 61, 79–85] (и др.; перечислены только использованные в настоящем обзоре источники).

В нашей публикации [4] был приведен пример из работы R. Doll от 1996 г. [86], который, в свою очередь, взял его из пособия по медицинской статистике A. V. Hill (восьмое издание; 1966 г.). В исследовании 1929–1938 гг. рабочих и пенсионеров завода по очистке никеля были обнаружены 16- и 11-кратные увеличения смертности от рака легкого и носовой полости соответственно. Историческая реконструкция показала, что ранее, в 1923 г., до предположений о какой-либо опасности, на производстве были сделаны некоторые улучшения в очистке (refinery). Оказалось, что после этого года не имелось ни одного случая рака носовой полости и никакой избыточной частоты рака легкого.

В другой нашей публикации [7] имелся более трагичный пример контрафактического подхода в эпидемиологии. В 1942–1954 гг. для недоношенных детей применялась оксигенация (высокодозовая кислородная терапия). Биологические основания и правдоподобный механизм были вполне понятны, но никто не мог предвидеть последствий – ретролентальной фиброплазии (retrolental fibroplasia; разрастание соединительной ткани под хрусталиком), приводящей к слепоте [82, 87]. Процедура ослепила порядка 10000 детей. Доказательства причинности были получены с трудом, поскольку исходно предполагалось неонатальное происхождение дефекта и др. нюансы. Основной вклад, помимо когортного исследования, внес контрафактический подход, заключающийся в отмене воздействия. Последнее привело к резкому снижению данной ятрогенной эпидемии [87].

В экспрессивной датской монографии главы (с 2018 г. – “экс”) Кокрейновского общества (Cochrane Collaboration Board) Скандинавии Питера Гетше (Gotzsche P.C., 2013; перевод от 2016 г.) [88] приведен пример по сути контрафактического исхода, заключающегося в снижении в 1970-х годах смертности астматиков после отмены назначенных им препаратов-ингаляторов. Эти препа-

раты, содержащие тербуталин, назначались именно от астмы. Вместе со слухами о вреде препаратов десятикратно упали их продажи, а затем – и уровень ятрогенной смертности.

Про подход, основанный на наблюдении эффекта после предотвращения воздействия (“prevention”), который предложили пионеры руководящих принципов/критериев/постулатов причинности в эпидемиологии и медицине 19 в. – 1950–1960 гг. (С. Bernard, E.L. Wynder, A.M. Lilienfeld и A.V. Hill) говорилось выше. Вслед за Сообщениями Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. и 2004 г. [50, 62] во многих пособиях и публикациях (например, [1, 26, 30, 53, 58, 80–85, 89–91]) распространенной иллюстрацией стал отказ от курения с последующей фиксацией снижения частоты заболеваний.

В работе [19] приведены источники 1970-х – начала 2000-х годов, в которых применялся соответствующий подход в эпидемиологии, основанный на наблюдении эффекта (атрибутивной фракции для заболеваемости/смертности) после сокращения уровня экспозиции неблагоприятным фактором вплоть до нуля, при *ceteris paribus* (“прочих равных условиях”; лат). Есть познавательные примеры и в пособии [82] (например, ятрогенная эпидемия синдрома эозинофилии-миалгии в 1989 г. в США, которая оказалась связанной с употреблением препаратов L-триптофана).

Заметим, однако, что термин “counterfactual” (“контрафактический”) в раннее время эпидемиологами не использовался. Ряд авторов и организаций не используют его и сейчас, причем пестрота заменяющей терминологии впечатляет:

- **“Natural experiment”**. Спонтанная отмена или изменение уровня воздействия внешнего фактора на людей. Сообщения Главного врача США о последствиях курения от 2004 г. [62]; USEPA-2005 [90] и пособие по эпидемиологии [81]. Начиная с Hill A.V., 1965 [1], здесь используется также термин “полуэксперимент” (“**semi-experimental**” [1]; “**semiexperiment**” [89]).

- **“Reversibility”**. Пособия по эпидемиологии [79, 84], методология оценки веса свидетельств причинности в экологии и токсикологии [92], а также известный обзор о причинности в эпидемиологии [93];

- **“Stop/recovery studies”**. ВОЗ; Международная программа по химической безопасности¹⁹ [95, 96];

- **“Intervention”**. Susser M., 1986; 1991 (один из ведущих специалистов по критериям причинности в эпидемиологии, согласно [17] – автор первой в мире монографии на эту тему от 1973 г. [97]) [98, 99], Fox G.A., 1991 (пионер внедрения критериев причинности в экологию) [100] и др. публикации по экоэпидемиологии [101];

- **“Preventive action”**. Susser M., 1991 [98];
- **“Preventive intervention”** [102];
- **“Prevention”**. Названные выше пионеры контрафактического подхода для инфекционных и хронических заболеваний соответственно: Huebner R.J., 1957 [48]; Lilienfeld A.M., 1957 [49]. А также обзор [103];
- **“Manipulation”**. USEPA-2006 [35] и др. источники по экоэпидемиологии [104] и эпидемиологии [81]. В [17] называется как синоним “counterfactual”;
- **“Essentiality of Key Events”**, т.е. существенная значимость ключевых событий. Этот критерий, соответствующий “Эксперименту” Хилла [1], включен в методологию оценки веса свидетельств о причинности воздействия химических факторов (“Is the sequence the events reversible if dosing is stopped or a key event is prevented?”) [105]);
- **“Cessation of exposure”**, т.е. снижение риска патологии при прекращении воздействия. Популярное пособие по эпидемиологии [82];
- **“Terminating exposure”**. В том же пособии [82];
- **“Исчезновение эффекта при прекращении экспозиции”**. Пособие по эпидемиологии Власов В.В., 2006 [9], в котором критерии причинности даны по [82];
- **“Доказательство “от противного””**. Пособие по эпидемиологии Покровский В.И. и др., 2007 [8];
- **“Обратимость (эффективность мер вмешательства)”**. Пособие Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под авторством Семеновых Г.К. и др., 2011 [10];
- **“Обратимость. При ослаблении воздействия заболеваемость снижается”**. Перевод пособия по доказательной медицине Флетчер Р. и др., 1998 [106]. В имеющемся у нас оригинале четвертого издания (Fletcher R.H. et al., 2005 [107]) – “Reversibility”.

Приведенная “дурная бесконечность” из более чем десятка разных наименований одного и того же вряд ли способствует пониманию, причем термины “Reversibility” (“Обратимость”) и “Stop/recovery studies” все же сомнительны. Поскольку остановить путем вмешательства или манипуляции (элиминирование, ингибирование, блокирование, нокаутирование) можно многое. А вот потом “запустить” вновь – далеко не всегда даже в лабораторном эксперименте.

Кроме того, если причина приводит к необратимым эффектам, впоследствии вызывающим заболевание независимо от того, продолжается ли воздействие или нет, то обратимость, понятно, не может быть условием причинности [32, 35, 79, 82, 84].

Характерно также некоторое различие смыслов для одного и того же термина “Обратимость”

в двух пособиях – отечественном [10] и переводном [106] (последние строки списка).

В связи с этим представляется более правильным использование унифицированного названия “counterfactual approach” (“контрафактический подход”).

Применение термина “counterfactual” в эпидемиологической литературе встретилось нам отрывочно в 1980-х годах [14] и, уже систематически – в самом конце 1990-х – начале 2000 годов [15–19]. Затем подобные исследования стали публиковаться постоянно, вплоть до последних лет [28, 59, 60, 62, 63, 108, 109] (и др.).

Значительный вклад в контрафактический подход для этиологических исследований в эпидемиологии внесла работа Maldonado G., Greenland S., 2002 [18]. Вслед за Хиллом, который, как уже отмечалось, предлагив принцип подобного подхода, называл его “самой сильной поддержкой гипотезы причинности” [1], в исследовании [18] находят ряд моментов, поддерживающих это положение. Излагая материал своими словами, можно назвать два пункта. Во-первых, контрафактический подход предусматривает регистрацию только исчезновения эффекта, не заморачиваясь над вычленением “значимо – незначимо” при прямом определении его увеличения. Во-вторых, подобная методология приводит к более точным понятиям (definitions) о регистрируемом эффекте, о присутствии вмешивающегося фактора в принципе (confounding), конкретно о его типе (confounder) и о точных критериях оценки модификации эффекта [18].

“Контрафактический контраст” и “контрафактический идеал” в эпидемиологии

Теоретически это синонимы, хотя на практике “идеал” остается идеалом, а вот “контраст” претерпевает замещение в соответствии, так сказать, с прозой жизни.

Термин “counterfactual contrast” (“контрафактический контраст”) [17, 81, 91, 109] по смыслу аналогичен понятию “causal contrast” (“причинный контраст”) [18, 91, 109]. Так, в [18] указывается: “Причинный контраст требует двух сторон (quantities), по крайней мере одна из которых должна быть контрафактической и, потому, ненаблюдаемой”. Равным образом, в презентации из университета в Монреале [109] обе конструкции используются как синонимы и даже вместе (“Ideal causal contrast”), со ссылкой, однако, на [18], где слова “ideal” нет.

Термин “counterfactual ideal” впервые встретился нам, вкупе с “counterfactual contrast”, в “Modern Epidemiology” (третье издание) Rothman K.J. et al., 2008 [91]. Из иного пособия по эпидемиологии от 2014 г. [85] следует то же самое – что указанный термин введен К.Дж. Rothman и соавто-

рами. Первые два издания “Modern Epidemiology” (1986 г. [110] и 1998 г. [111]) нам недоступны, так что узнать, когда К.Ж. Rothman и соавторы ввели указанный термин, не удается. В третьем издании [91] имеется ряд ссылок на тему “контрафактического контраста”, с 1987 г. по 2002 г., но относительно “идеала” таких данных в пособии [91] нет.

Смысл “Counterfactual ideal” (“контрафактического идеала”) [60, 79, 83, 85, 91, 109] мы уже кратко рассматривали ранее [1], но без подобного названия.

Контрафактический идеал – это теоретический сценарий, когда индивидуум или группа людей, подвергавшихся воздействию, сравниваются с тем же самым индивидуумом или с той же самой группой, но без воздействия. Причем *в то же самое время* [18, 79, 83, 85, 109]²⁰.

Поскольку подобный сценарий на деле невозможен, то, как указано в Maldonado G., Greenland S., 2002 [18], используется подход по замене идеального “контрафактического контраста” на реально возможные группы сравнения, т.е. *контроли* (“The control group is acting as a counterfactual contrast” [81]). “Замещение” (“Substitution step”) [18]. “Пытаемся добраться настолько близко, насколько это возможно, к достижению контрафактического идеала” [79].

Валидность подобной замещающей стадии (т.е. приближения к идеальному контролю) определяет валидность оценки эффекта [18]. А получение абсолютного знания о причинности для медико-биологических дисциплин невозможно в каком угодно эксперименте, повторим это вслед за Юмом [65] и Хиллом [1].

В конце программной статьи от 1965 г. [1] Хилл высказал свое кредо для практики и этики, которое стало как бы манифестом для многих западных авторов. В пособиях [81, 82, 85, 112–114], энциклопедиях [115] и концептуальных работах [20, 33, 100, 116, 117] приводится прямо цитата из [1]. Уместно и здесь воспроизвести данное кредо Хилла в нашем переводе, поскольку нигде в отечественной литературе оно не было нами обнаружено. Итак [1]:

“Вся научная работа является неполной, будь то наблюдательные или экспериментальные исследования. Вся научная работа может быть разрушена или изменена путем продвижения знания. [Но] это не дает нам свободы игнорировать уже имеющиеся данные или откладывать действие, которое, по-видимому, требуется в данный момент”²¹.

“Контрафактический” – на практике означает и синоним контроля или группы сравнения, и методический подход по устранению воздействия

Относительно неформальной синонимичности слова “контрафактический” понятию контроля или группы сравнения сказано в тематической статье, входящей в энциклопедию по статистике (определение “informal” – оттуда) [59]²². Таким образом, все мы, кто вышел из экспериментальной биологии и медицины, использовали нечто контрафактическое, хотя и не зная этого слова. Более того, часто использовали и “контрафактический эксперимент” (см. ниже), также не зная подобного названия.

Но на практике “контрафактический” имеет два значения:

- контроль, группа сравнения (попытка приближения к “контрафактическому идеалу”). Описательные и экспериментальные дисциплины;
- методический подход (дизайн) по устранению воздействия с последующим наблюдением за эффектом. В основном описательные дисциплины.

Этот дуализм не слишком разъяснен (два таких пункта рядом нам не встретились ни в одном из источников).

Термин “Контрафактический эксперимент” для критерия Хилла и понятия с определением “контрафактический”

Термин “Контрафактический эксперимент” был введен нами независимо, в Сообщении 2 [3]. Позднее во всей массе источников обнаружилось всего четыре прототипа; они не совпадают и, вероятно, случайны:

- Пособие по эпидемиологии от 2014 г. [85] – однократно “counterfactual experience” (контрафактическое испытание; опыт).
- Другое пособие по эпидемиологии от 2014 г. [83] – однократно “counterfactual thought experiments” (контрафактически замысленный эксперимент).
- Пособие по эпидемиологии от 2016 г. [81] – однократно “counterfactual study” (контрафактическое исследование).

• Работа Becker R.A. et al., 2017 [94] в рамках Международной программы по химической безопасности (ВОЗ; см. прим. 19) – однократно “counterfactual experiments test” (тест на контрафактические эксперименты).

В нашем случае смысл термина “Контрафактический эксперимент” основывается на совмещении двух понятий: критерия Хилла “Эксперимент” рассмотренного контрафактического дизайна [1], и самой концепции “контрафактический” (“counterfactual”), которая применяется широко.

Контрафактическая терминология и соответствующие приложения в зарубежной эпидемиологии и медицине отражены достаточно широко, от теории до практики. Ниже в русскоязычном алфавитном порядке приведен целый словарь сочетаний на основе определения “counterfactual”, т.е. “контрафактический(ая; ое; ие)”, встретившихся нам в имеющихся источниках (понятно, что в англоязычных; почти все – по эпидемиологии):

- Анализ (analysis) [118]
- Аппроксимация (approximation) [53]
- Аргумент (argument) [53, 63, 83]
- Аргументация (reasoning) [81]
- Атрибутивность (attribution; causal attribution) [19]
- Воздействие (exposure) [83, 91]
- Вопрос (question) [53]
- Данные (data) [81, 91]
- Идеал (ideal) [60, 79, 83, 85, 91, 109]
- Интерпретация (interpretation) [91]
- Испытание (experience) [85]
- Исследование (study) [81]
- Исход (outcome) [53, 83, 91, 119]
- Количество (quantity) [91]
- Компонент [причины] (component) [53]
- Контраст (contrast) [17, 81, 91, 109]
- Концепция [причинности] (conception) [24, 83, 91, 108]
- Логика (logic) [81, 120]
- Мера, предел (measure) [91]
- Местопребывания (residence) [83]
- Метод (method) [28]
- Мнение (thinking) [53]
- Модель (model) [28, 53, 83, 85, 91, 108, 121]
- Обнаруженные данные (finding) [81]
- Образец (pattern) [83, 91]
- Обусловленность (conditional) [59]
- Объяснение (reasoning) [59]
- Определение (definition) [61, 62, 80, 83, 91]
- Оценка (account) [114]
- Парадигма (paradigm) [83]
- Перспектива (perspective) [53]
- Подход (approach) [19, 33, 81, 108, 121–123]
- Понятие (notion of causation) [80]
- Популяция (population) [119]
- Пример (instance) [124]
- Причина/причинность (cause/causation/causality) [2, 33, 53, 63, 108, 122]
- Различие (difference) [53]
- Рамки (frame) [101]
- Распределение (distribution) [19]

- Распределение воздействия [в популяции] (distribution of exposure [16] или exposure distribution [19])
- Риск (risk) [79, 83, 91, 119]
- Свидетельства, доказательства (evidence) [92, 94]
- Ситуация (situation) [83]
- Состояние (state) [17, 62, 80, 83, 123]
- Способность (capacity) [83]
- Сравнение (comparison) [81, 83]
- Субъект (subject) [101]
- Сценарий (scenario) [19]
- Теория (theory) [17]
- Теория причинности (theory of causation) [18, 118]
- Требование (claim) [114, 123]
- Условия (condition) [53, 80, 81, 83, 91]
- Формулировка (formulation) [123];
- Частота (rate) [83, 91]
- Эксперимент (‘thought experiments’) [83]
- Экспериментальный тест (‘experiments test’) [94]
- Элемент (element) [121]
- Эффект (effect) [53, 91].

Ни много ни мало, как 59 сочетаний с определением “counterfactual”, и это, очевидно, не все. Такое наше изыскание не должно представляться странным и вызывать ассоциацию с подсчетно-лингвистическими исследованиями текстов классиков марксизма-ленинизма в прежнюю эпоху. Цель вполне разумна: из нашей выборки следует, что указанное краткое и емкое определение распространено широко; оно применяется в очень многих эпидемиологических подходах и рассуждениях. Действительно, получается целый альтернативный мир, как у Льюиса в 1973 г. [13, 64]. Отсюда следует целесообразность использования данного термина как для унификации, так и для отхода в медико-биологических источниках от перечисленных выше “кустарных” и многословных замен в сторону единой однословной терминологии. Это касается не только отечественных, но, как можно было видеть, и некоторых зарубежных авторов, и даже организаций.

Неабсолютность контрафактического эксперимента

Выше уже говорилось, что если последствия зашли достаточно далеко и уже необратимы, то устранение причины может не дать эффекта [32, 35, 79, 82, 84]. Как сказано в [79], “для тех, кто пострадал, обратимость [эффекта] зависит от того, насколько необратимыми являются последствия. Для тех, кто еще не затронут, обратимость зависит от того, насколько важна причина относи-

тельно других причин”. Иными словами вопрос заключается в степени компонентности и множественности причины (см. в [1]).

В пособии по причинности в экоэпидемиологии [63] приведен пример одинаковой токсичности для рыбы двух химических соединений, попавших в водоем. Устранение одного из них не снизит гибель рыбы, поскольку останется другое (причинная *overdetermination*).

Контрафактические эксперименты должны учитывать, что многие патологии являются результатом мультифакториальной причинности. Поэтому прекращение какого-то воздействия не всегда может отменить или замедлить прогрессирование заболевания. Иногда множественные факторы риска, включая диету, физические упражнения, курение, химические агенты и генетическую предрасположенность, способствуют индукции и прогрессу патологии. Комбинация этих факторов может завершаться заболеванием, но экспериментальные манипуляции только с одним из них способны как привести, так и не привести к снижению эффекта [32].

Несмотря на все названные ограничения, следует напомнить спектр определений причинности в эпидемиологии, разобранный в [1]. Наиболее приемлемым считается вероятностное определение причинности (по частоте эффекта) в сочетании с контрафактическим подходом (*condition*) [122].

КОНТРАФАКТИЧЕСКИЙ ПОДХОД И КОНТРАФАКТИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ В РАДИАЦИОННЫХ ДИСЦИПЛИНАХ

Для экспериментальных дисциплин радиационного профиля (радиобиология, радиационная генетика и т.д.) контрафактический подход, как можно было видеть, обычно предусмотрен априори – в виде обязательного формирования контрольной группы. Что же касается контрафактического эксперимента, когда устраняется воздействие радиационного фактора с последующим наблюдением за эффектом, то это, скорее, область радиационной экологии, радиационной гигиены и радиационной эпидемиологии, но не лабораторных исследований (нам не удалось вспомнить для радиобиологии ни одного такого примера). Ниже представлен ряд ситуаций, входящих в сферу радиационной эпидемиологии, которые в той или иной степени можно отнести к контрафактическому подходу и, порой, даже к эксперименту в его как бы “природной” форме (полуэксперимент – *semi-experiment* Хилла [1, 89]). Большинство примеров связаны с облучением детей.

Остановка работы американских АЭС – якобы снижение детской смертности от злокачественных новообразований поблизости

Данный пример, правда, сомнительный, с якобы эффектом от остановки АЭС в США, уже рассматривался нами в Сообщении 1 [1]. Это пример из радиационной эпидемиологии (или радиационной гигиены), подпадающий под понятие Хилла “Природный эксперимент”, хотя и не совсем: прекращение работы АЭС пока не является “природным событием”.

Группа авторов (J.J. Mangano, J.M. Gould и другие) из некоммерческой организации “Radiation and Public Health Project” (Нью-Йорк) опубликовали несколько работ, в которых приводятся данные о снижении уровня детской смертности, в том числе смертности от раков [125] и лейкозов [126], неподалеку от американских АЭС после остановки их работы (а во время работы АЭС, согласно J.J. Mangano и сотрудникам, перечисленные показатели были повышены по сравнению с регионами без АЭС [125, 126]). И хотя данные указанных авторов подвергались критике (“мусорные” – “junk” – работы [127]), никак не подтверждаясь другими эпидемиологическими исследованиями (см., скажем, документ [128]), тем не менее важен сам факт использования в радиационной эпидемиологии контрафактического подхода/эксперимента²³.

Уменьшение доз при рентгенокопии in utero – снижение риска последующих детских раков и лейкозов

Эффектам пренатального медицинского облучения посвящен ряд масштабных исследований “случай–контроль”, среди которых главными являются Оксфордское (The Oxford Survey of Childhood Cancers; 14491 [31, 130], по другим источникам – 15276 [83] пар “случай–контроль”; рождение с середины 1950-х годов до 1981 г.; Англия), затем выполненное в США (734243 детей рождения в 1947–1954 гг.), так называемое “Коннектикутское” (32000 близнецов; рождение в 1930–1969 гг.) и другие исследования.

НКДАР в 1972–2008 гг. в восьми документах уделил внимание этим работам [31, 131–137]²⁴, есть специальное сообщение МКРЗ на тему облучения *in utero* (ICRP-90; 2003 г. [139]), рассматривается вопрос и в BEIR-VII (2006) [130], равно как в основополагающих публикациях [140–149] (и др.), в последних пособиях по эпидемиологии [83] и в прочих источниках. Работ, результаты которых все дополнялись и корректировались от десятилетия к десятилетию, достаточно много: в источниках [135, 139, 144, 147] перечислено порядка десятка исследований из разных стран, которые можно дополнить публикациями последних лет по ПО “Маяк” [150, 151]. Это в основном работы

дизайна “случай–контроль”, но имелся ряд и когортных исследований (восемь перечислены в ICRP-90 [139]), главное из которых связано с пострадавшими при атомных бомбардировках (см. в [31, 132–136, 139, 141, 145–149]), но есть и другие относительно масштабные группы, например британская когорта Эдинбург/Лондон, на которой прослеживали эффекты для 40 000 облученных *in utero* детей [152].

Мы не будем останавливаться на деталях, оценки и риски варьировали от десятилетия к десятилетию в разных работах, которых, как сказано, много (см., например, [147]). Укажем лишь окончательные вехи:

- Средние дозы при рентгенокопии беременных, равные 6.1 мГр [144, 145], 10 мГр [83, 135–137, 147, 148] или 10–20 мГр [136, 137] на абдоминальную часть, приводили к увеличению частоты смертности от раков и лейкозов у детей приблизительно в 1.4 раза [31, 83, 130, 131, 134–136, 142–144, 147, 148] (по смертности к возрасту в 10 лет [133, 147, 148] или до 14–15 лет [31, 130, 133, 135, 136, 148, 149]). По данным 1997 г. [147, 148] абсолютный риск имел величину 6% на 1 Гр, хотя точное значение получить затруднительно; избыточный RR на 1 Гр (ERR на 1 Гр) составил 40 и для раков, и для лейкозов. При переоценке, в 2003 г. [149], были получены значения 8 и 50% соответственно.

- Такая неспецифичность (одинаковые риски) для различных раков вкупе с лейкозами (а разные новообразование индуцируются при различных уровнях доз [31, 130–132, 134, 135, 137, 138]) вызвала критику выводов о радиационной атрибутивности эффектов [31, 130, 139, 147, 148]. Хотя в более поздних работах, для группы детей с ПО “Маяк”, некоторая тенденция к учащению была выявлена только для лейкозов, но не для раков [150, 151].

- Наблюдение за близнецами заставило отказаться от предположения об обратной причинности (см. в [4]) и влиянии конфаундеров, поскольку в таких случаях рентгенокопия проводилась нередко планово (чтобы идентифицировать расположение плодов), а не по признакам патологий у беременных (возможно отражающихся на будущем здоровье потомства) [134, 135, 139, 145–148]. Частота рентгенокопий для близнецов составляла до 55%, в то время как для одноплодных беременностей – только 10% [132, 145, 147, 148] (основное исследование – Mole R.H., 1990 [145]).

- Однако RR для близнецов был практически одинаков (иногда даже ниже) по сравнению с одноплодными исходами (несмотря на разницу в уровнях радиационного воздействия), что вновь приводило к критике выводов о лучевой атрибутивности [31, 132, 134, 139, 141, 147, 148].

- С другой стороны, смертность от злокачественных новообразований оказалась связанной с дозой. Хотя и не на всех стадиях Оксфордского исследования были получены четкие зависимости последствий от числа рентгенокопических процедур (точнее, снимков – films) [145, 153], тем не менее, начиная с работы Stewart A., Kneale G.W., 1970 [140], и затем в публикациях J.F. Bithell (в том числе и соавт.) от 1975–1993 гг. [141, 143, 144] и пр., приведены соответствующие графики; основной из них репродуцирован в обзорах [147, 148] и в ICRP-90 [139] (рис. 1). Можно добавить подобную же зависимость для выхода лейкозов от дозы облучения *in utero* у потомства работниц ПО “Маяк” (рис. 2; по инцидентам). Последние графики построены нами по данным из работы Schuz J. et al., 2017 [151]. Хотя в исходных исследованиях либо нет однозначного вывода об эффекте на ПО “Маяк” [150], либо он сделан с оговорками о малом числе случаев [151], на наш взгляд, тенденция для лейкозов очевидна. Причем и по частоте смертности тоже: если не брать в расчет наивысшую дозовую группу (средняя доза порядка 200 мГр) из [151], то для оставшихся четырех групп по нашим расчетам корреляция Пирсона статистически значима: $r = 0.953$; $p = 0.047$.

- Некоторая нестабильность данных для дозовой кривой [141, 143–145] и вариации риска в различных исследованиях [139, 145, 147, 148] (в частности и от региона [140]) объясняются, возможно, резко различной чувствительностью зародыша и плода к облучению в зависимости от триместра беременности. Так, в Оксфордском исследовании были показаны RR для первого, второго и третьего триместров, равные соответственно 2.69; 0.91 и 1.0 [145]. В публикации [142] ERR на 1 мГр был оценен как 0.28 для первого триместра и 0.03 для третьего. Но частота рентгенокопий для Оксфордского исследования распределялась обратным образом: 3.5, 5.2 и 91.3% для первого–третьего указанного периода [139, 153]. Вполне возможно, что в различных работах структура облучения по триместрам могла варьировать, а конечные данные представлялись для группы в целом.

- Все исследования, в которых были продемонстрированы канцерогенные последствия пренатального облучения, имели дизайн “случай–контроль”, хотя возможность смещения воспоминания (recall bias; при опросах матерей о частоте рентгенокопий во время их беременностей когда-то) и устранялась получением информации из медицинских карт [139, 145]. Когортные исследования (основное – облученные при атомных бомбардировках в Японии и названная выше английская когорта) [31, 83, 130, 132, 134–137, 139, 141, 145–149], равно как опыты на животных [133, 139, 146, 148], не подтверждали риски столь малых доз облучения *in utero*. Но статистическая мощь

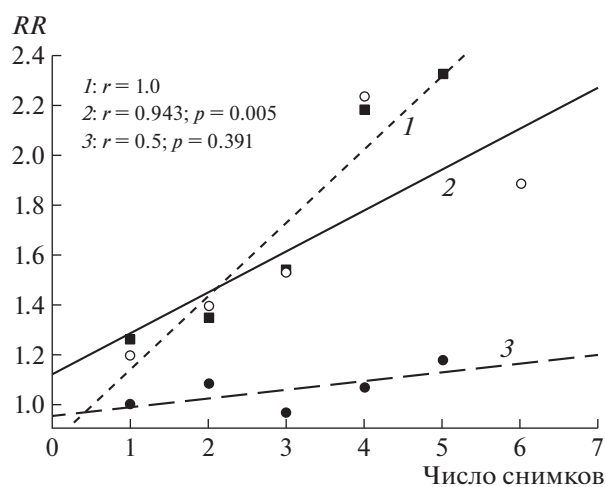


Рис. 1. Зависимость “доза–эффект” для частоты злокачественных новообразований в Оксфордском исследовании облученных *in utero*. Построено по данным для средних значений из оригинальных публикаций: 1 (квадраты) – Bithell J.F., Stewart A.M., 1975 (1953–1967 гг.) [141]; 2 (светлые кружки) – Bithell J.F., 1989; 1993 (1953–1972 гг.) [143, 144] (оцифровка здесь и далее – GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) графика, воспроизведенного в [139, 147]; 3 (темные кружки) – Mole R.H., 1990 (1940–1976 гг.) [145]. По оси абсцисс – доза облучения по числу процедур-снимков (“films”); по оси ординат – RR раков и лейкозов. Корреляции рассчитаны по тесту Спирмена (здесь и далее: расчеты и графики – Statistica, ver. 10).

Fig. 1. The dose–effect relationship for the frequency of malignant tumors in the Oxford study of child irradiated *in utero*. It is plotted according to the data for the mean values from the original publications: 1 (squares) – Bithell J.F., Stewart A.M., 1975 (1953–1967) [141]; 2 (light circles) – Bithell J.F., 1989; 1993 (1953–1972) [143, 144] (digitization (hereinafter, GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) of the graph reproduced in [139, 147]; 3 (dark circles) – Mole R.H., 1990 (1940–1976) [145]. On the abscissa axis – the dose of radiation according to the number of image procedures (“films”); on the ordinate axis – RR for cancers and leukemia. Correlations are calculated according to the Spearman test (hereinafter: calculations and graphs – Statistica, ver. 10).

ность когортных исследований была мала (мало случаев) [132, 135–137, 139, 146].

• Хотя МКРЗ (ICRP-90; 2003 г. [139]) выразила сомнения в лучевой атрибутивности эффектов Оксфордского исследования (“биологические и статистические неопределенности”), а в недавнее время такие же сомнения были и в документах НКДАР (НКДАР-2012; издан в 2015 г. [154]), тем не менее данные эффекты, скорее всего, реальны [130, 147–151], и это канцерогенные последствия наименьших доз из известных ныне [155]. Поскольку работ было достаточно много, а связь, на наш взгляд, правдоподобна: зародыш и плод отличаются высокой чувствительностью к неблагоприятным воздействиям, включая радиацию [133, 139, 155–157]. Правдоподобна также названная

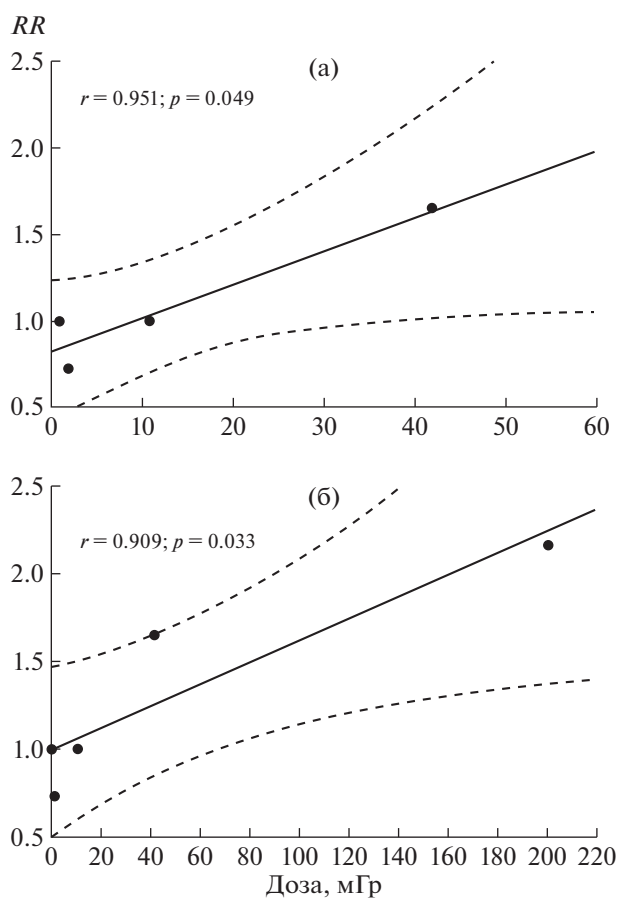


Рис. 2. Зависимость “доза–эффект” для частоты лейкозов у облученных *in utero* детей работников ПО “Маяк” (1948–2009 гг.). Построено по данным для средних значений из Schuz J. et al., 2017 [151]. На графиках приведены параметры линейных корреляций по Пирсону; пунктир – зоны 95%-ных доверительных интервалов; а – диапазон без группы с максимальной дозой; б – весь дозовый диапазон.

Fig. 2. The dose–effect relationship for the incidence of leukemia in children of Mayak Production Association workers; children exposed *in utero* (1948–2009). Based on the data for mean values from Schuz J. et al., 2017 [151]. The graphs show the parameters of linear correlations according to Pearson; dotted line – zones of 95% confidence intervals; a – range without a group with a maximum dose; b – the entire dose range.

резко различная радиочувствительность по триместрам [142, 145].

• Абсолютный риск, однако, мал (в связи с низкой фоновой частотой раков и лейкозов у детей [157]). Согласно прежним оценкам BEIR, воспроизведенным в НКДАР-1986 [133] (для RR раков и лейкозов, равного 1.5), в расчете на дозу 10 мГр (в [133] представлено на 1 Гр), избыточное число смертей от солидных раков к возрасту 10 лет составит 28, а от лейкозов к 12 годам – 25 (в сумме 53) на один миллион облученных *in utero* детей в год. Таблица с оценками избыточного абсо-

лютного риска (EAR) на 100 индивидуумов, облученных в дозе 1 Гр *in utero*, составленная в [149] по разным данным (1970–2003), в пересчете на 10 мГр демонстрирует положительные оценки рисков от 0.003% до 0.13% к 9–14 годам (см. также в [146]).

• Можно провести свой расчет абсолютного риска, взяв за основу значение 1.4 для RR и фоновые величины частоты детских раков (2003 г.) и лейкозов (1994–1998 гг.) соответственно в 16.1 и 2.8 на 100000 детей в год (США; документ Массачусетского университета от 2003 г. [157]). В таком случае абсолютный риск облучения *in utero* в дозе 10 мГр составит: дополнительные 64 рака и 11 лейкозов на один миллион облученных *in utero* детей в год; в сумме 73 новообразования (или прирост в 0.007% в год; причем это инциденты, а не смерти). Отметим, что, согласно [131, 147], доза в 10 мГр при рентгенографии беременных использовалась только до 1954 г., а с 1960-х годов она была снижена до 2 мГр, хотя в настоящее время, похоже, ситуация менее определенная в плане снижения²⁵.

Наши слова о скорее всего реальной лучевой атрибутивности канцерогенных эффектов при облучении *in utero* даже в дозах 6–10–20 мГр не вопрос веры²⁶. Помимо явных тенденций к зависимости от дозы, представленных на рис. 1 и 2 (пятый критерий Хилла [1]), именно контрафактический подход или как бы “природный эксперимент” дает весомое подтверждение эффектам *in utero*. Параллельно с сокращением оцененной дозы при рентгенографии беременных в тот или иной временной период отмечалось и сокращение RR раков и лейкозов [141–143, 145, 159].

Эти данные рассматриваются в обзорах [146–149]. Так, в [147] для Оксфордского исследования приведена кривая зависимости RR лейкозов и раков от временного периода, которая построена по значениям из Mole R.H., 1990 [145]. Там же, в [147], имеется другой график – временной зависимости оцененных доз за одну процедуру (точнее, как сказано, снимка – film) при рентгенографии беременных в различные промежутки времени между 1943 и 1965 г. Реконструкция доз выполнена в разных источниках, основным из которых является, по всей видимости, НКДАР-1972 [131]. Путем оцифровки и комбинирования данных первого графика из [147], вкуче с первичными значениями доз из [131], нами была построена контрафактическая зависимость, представленная на рис. 3.

Из данных, отображенных на рис. 3, следует отчетливое контрафактическое подтверждение лучевой атрибутивности эффекта. Как говорил Хилл, “выявлена самая сильная поддержка гипотезы причинности” [1] (см. прим. 5). Следует отметить, что после 1965 г., до 1975 г., согласно [145, 147], наблюдалось слабое увеличение RR (на на-

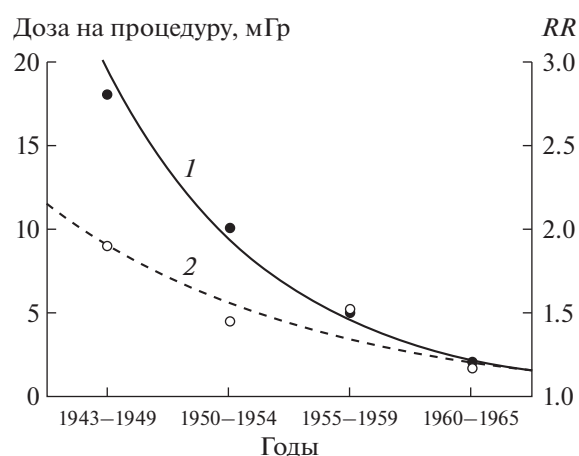


Рис. 3. Контрафактическая зависимость между дозой облучения *in utero* (1) [131] и RR злокачественных новообразований у детей (2) [147] в различные временные периоды. Кривая 2 построена на основе оцифровки значений с графика из [147] (figure 3), представляющих собой средние величины RR, взятые в [147] из работы [145] (также была доступна). RR для отдельных годов из оригиналов [145, 147] объединены нами (взяты средние) в соответствии с временными периодами, для которых в НКДАР-1972 [131] представлены данные по дозам рентгенографии беременных. На графике отображены экспоненциальные зависимости, наиболее оптимальные при выборе описательных функций (программа IBM SPSS, ver. 20).

Fig. 3. Counterfactual relationship between the *in utero* dose (1) [131] and RR of malignant neoplasms in children (2) [147] at different time periods. Curve 2 is plotted based on the digitization of values from the graph from [147] (figure 3), which are the mean RR values taken in [147] from [145] (also was available). The RRs for individual years from the originals [145, 147] were combined by us (means ones) in accordance with time periods for which data on pregnant fluoroscopy doses are presented in UNSCEAR-1972 [131]. The graph shows the exponential dependencies that are most optimal when choosing descriptive functions (IBM SPSS, ver. 20).

шем графике не представлено, так как неизвестны дозы на этот период). Данное увеличение относят к случайному [147, 148], поскольку иная оценка для 1968–1976 гг. дала значение $RR = 1.28$ [160]. То есть контрафактический феномен, вероятно, продолжился²⁷.

Последствия терапевтического облучения детей при нераковых патологиях: все в прошлом

В нашей предыдущей публикации, посвященной критерию “Биологическое правдоподобие” [7], был приведен ряд примеров из прошлого, отражающих хроно-изменения научных понятий о биологическом правдоподобии действия радиации, точнее, о ее “безопасности”. Среди прочего назывались обогащенные радием “полезные для здоровья” питьевая вода, шоколадки, зубная паста и линейка парфюма. А также – книжки со светящимися буквами и американская детская игра

типа “Собери себе атомную электростанцию, дружок” с приложением четырех видов урановых руд, равно как ^{210}Pb , ^{106}Ru , ^{65}Zn и ^{210}Po . Все примеры – из 1920–1950-х годов. Представленная ниже информация может послужить иллюстрацией и к эволюции понятий о биологическом правдоподобии, и к контрафактическому подходу. Последний выражается просто: “Было то, а потому и это, а теперь – нет того, а потому и этого”.

Речь идет о радиотерапии в детском возрасте множества не только не раковых, но даже не представляющихся опасными отклонений и патологий, также в 1920–1950-х годах. Под влиянием весьма массивных доз облучения все эти отклонения и патологии, судя по отзывам тех лет, успешно излечивались, несмотря, порой, на признаки у маленьких детей даже лучевого синдрома (см. далее). А отдаленные последствия этой терапии стали ясны спустя десятки лет.

Ниже в алфавитном порядке перечислены патологии, которые минимум у тысяч [161–163] – десятка с лишним тысяч [164–166] детей из разных стран мира лечили порой дозами в единицы – более чем десяток [167, 168] грей облучения:

- Аденоиды [162, 167, 169]
- Волос потеря [167]
- Воспаления разной локализации [167, 169]
- Гемангиома (доброкачественная опухоль) [130, 170]
- Глухота [167]
- Коклюш [168]
- Пневмония [168]
- Синусит [167]
- Стригущий лишай [130, 162, 164–167, 169, 170]
- Тимуса увеличение у новорожденных (это отклонение считалось опасным) [130, 161–163, 166, 167, 169, 170]
- Тонзиллит, миндалины [162, 166, 168–170]
- Угри и карбункулы [162, 169]
- Фарингит [162, 167, 169].

Из перечисленного только коклюш и пневмония представляются относительно серьезными патологиями.

Через десятки лет многие такие когорты стали как бы стандартным материалом для изучения канцерогенных эффектов облучения, преимущественно рака щитовидной железы [161–167, 169, 170], а также рака молочной железы, мозга, кожи и лейкозов [170].

Но полезно рассмотреть не отдаленные последствия, о которых доктора тогда не подозревали, а наблюдаемые ими непосредственно реакции облученных по не слишком серьезным поводам детей. В сборнике Л.А. Шпаро и соавт. от 1960 г., посвященном особенностям реакции детского организма на облучение [168], нами не было об-

наружено данных о канцерогенных последствиях радиотерапии детей при нераковых патологиях. И это в 1960 г., в то время как первые сведения об учащении, скажем, рака щитовидной железы в когорте с облученным тимусом были опубликованы еще в 1950 г. [171] и развиты в 1955 г. [172].

Познавательное, как в 1960 г. оценивали “реакцию детского организма” на облучение, позволило себе обширную цитату (аутентично, так что стиль – оригинала) [168]:

“В отдельных работах, например С.В. Гречишкина (1950), даже указывается, что метод рентгенотерапии имеет широкие перспективы при лечении детей при тех или иных заболеваниях, так как он не дает осложнений. Однако автор для подтверждения своего мнения не приводит сколько-нибудь существенных доказательств.

М.В. Коблова (1943) проводила лечение рентгеновыми лучами 76 детей, больных пневмонией, в возрасте от 1 мес. до 8 лет. Доза 8–10% НED [Haut-Einheits-Dosis; кожно-эритемная доза], поле – размер патологического процесса с захватом здоровой ткани 1,5–2 см; проводилось лечение в 1–4 сеанса. Автор не останавливает свое внимание на каких-либо лучевых реакциях, хотя говорит о появляющейся при лечении лейкопении. О возможности лейкопении при рентгенотерапии говорит также Ричмонд (Richmond, 1953).

В 1940 г. И.М. Гинзбергом проведена рентгенотерапия 50 детей в возрасте от 6 мес. до 10 лет по поводу пневмонии; доза облучения 30–100 p, количество сеансов от 1–2 до 7–8; суммарная доза облучения 800–1000 p. В выводах автор отмечает, что дети раннего возраста хорошо переносят облучение, однако он отмечает, что в настоящее время нет еще достоверных данных о том, как меняется чувствительность организма к рентгеновым лучам в разные возрастные периоды.

Начиная с 1929 г. возросло число наблюдений за реакциями детей на рентгенотерапию по поводу пневмонии, коклюша, хронического тонзиллита, туберкулезного менингита и т.п. Все авторы указывают, что хотя дети и хорошо переносят рентгенотерапию, однако при этом имеется ряд признаков, свидетельствующих о наличии разнообразных проявлений на проникающие лучи. К числу этих проявлений авторы относят большее число субъективных и объективных показателей (тошноту, рвоту, головную боль, ухудшение общего самочувствия, утомляемость, сонливость и в то же время повышенную раздражительность, кратковременное падение сердечной деятельности, иногда повышение температуры и угнетение гемопоэза с появлением лейкопении, иногда резко выраженной и устойчивой)”. (Конец цитаты.)

Таким образом, признаки первичной реакции лучевого синдрома после радиотерапии, скажем, тонзиллита, коклюша и пневмонии (названных в

[168]), равно как, вероятно, угрей, аденоидов, глухоты и прочего по списку выше, в 1960 г. были отнесены к отчасти субъективным показателям. В последующие десятилетия, с отменой радиотерапии по подобным поводам, исчезли и все эти реакции.

Вторичные раки после радиотерапии – возможность снижения частоты за счет улучшения техники

Этот отдаленный эффект является одной из проблем при принятии решений о терапии пациентов со злокачественными новообразованиями [173, 174]. На основе регистров рака США (US Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) cancer registries) показано, что у 8% пациентов после радиотерапии развиваются вторичные раки, что соответствует пяти избыточным случаям на 1000 подвергавшихся облучению индивидуумов в период до 15 лет после воздействия. Вторичные раки составляют порядка 18% от числа этих патологий в указанных регистрах (2011) [175]; частота данных новообразований у подвергавшихся радиотерапии на 14% выше, чем в генеральной популяции США (1973–2000 гг.) [176] (цитировано по [175]). Более того, в США за последние 30 лет наблюдалось удвоение частоты вторичных раков: с 9% в 1975–1979 гг. до 17–19% в 2005–2009 гг. [177].

Следующие факторы определяют риск этих последствий радиотерапии:

- Возраст на момент воздействия [173–175]
- Пол [174]
- Генетические детерминанты [173, 174]
- Тип органа и ткани, подвергавшихся воздействию, т.е. радиочувствительность мишени [173, 175]
 - Доза и объем облученной ткани, что связано с технологией радиотерапии (“radiation technology” [173]; “radiation technique”; “radiotherapy type” [174]).
- Наличие сопутствующей химиотерапии [174]
- Образ жизни и факторы окружающей среды [174, 175]
- Скрининг на вторичные раки и вмешательство для предотвращения их развития (prevention by intervention) [174]
- Время после воздействия [174].

Данный эффект облучения вновь наиболее значим для детей по двум причинам.

Во-первых, для 25% типов злокачественных новообразований чувствительность детей к их радиогенной индукции выше, чем у взрослых [138]. Это, например, щитовидная [138, 166, 173] и молочная [138, 173] железы, желудок [173], мозг, кожа [138]. То же самое показано и для лейкозов [138]. И хотя такая закономерность не распро-

страняется на все органы и ткани [138, 173]; может быть даже обратная зависимость от возраста (скажем, для рака легкого [138]), тем не менее во многих источниках [170, 173, 174], в том числе почти 60-летней давности [168], есть утверждения, что дети особенно чувствительны к канцерогенному эффекту радиации. Что и понятно, поскольку достаточно индукции канцерогенеза в “самом слабом” звене, т.е. в наиболее радиочувствительной на этот предмет ткани (скажем, в щитовидной железе [138, 164–166]), чтобы и весь организм мог считаться наиболее радиочувствительным.

Во-вторых, дети и молодые люди после радиотерапии априори должны иметь более длительный период жизни, и поэтому риск вторичных раков у них по определению выше [174].

Какие из перечисленных пунктов списка могут предусматривать контрафактический подход? Что можно устранить или хотя бы изменить?

По-видимому, главным будет не образ жизни, который ведет пациент после радиотерапии, не окружающая среда, и даже не скрининг с вмешательством, которые окажутся направленными на уже сформировавшиеся вторичные раки, пусть и на ранней стадии. Главными будут исходная доза на орган и затронутая попутно здоровая ткань, что определяется технологией.

Именно на данное звено направлены современные мероприятия по предотвращению вторичных раков [173–175] (“radiotherapy technique and technologies” [173]). Отмечается, что ранее использовалась модулированная по интенсивности лучевая терапия (IMRT), которая в значительной степени затрагивает нормальные ткани [174, 175]. Но необходимы длительные исследования канцерогенных эффектов подобной технологии, которые пока невозможны (мал период времени). Другая техника радиотерапии – лучевая терапия с визуальным контролем по изображению (IGRT) также небезопасна для здоровых тканей (на них приходится 5–20% от суммарной дозы) [174].

В работе [175] отмечается, что с 1970-х годов техника радиотерапии усовершенствовалась. Однако для большинства затрагиваемых тканей к 2011 г. не было возможности выявить благоприятные тренды по частоте вторичных раков, поскольку для проявления эффекта требуется порядка 15 лет, а радиотерапия предусматривала устаревшую технику IMRT вплоть до 2003 г. [175]. Тем не менее очевидно, что более современная техника, использование которой дает меньший объем дозы и меньшее облучение здоровых тканей, по определению должна снизить частоту вторичных раков.

Профессиональные радиационные воздействия: снижению экспозиции может сопутствовать уменьшение смертности от злокачественных новообразований

Работники ядерной индустрии. В нашей публикации [7] было представлено развитие мировых норм радиационной безопасности (НРБ) по материалам из [178]. Допустимая доза уменьшилась на два порядка за менее чем 70 лет (с 1560 мЗв/год в 1925 г. до 10–20 мЗв/год в 1990-х годах). По логике параллельно должна снижаться и смертность от патологий, в той или иной степени связанных с воздействием лучевого фактора, но ситуация оказывается не столь простой.

По показателю стандартного индекса смертности (SMR), рассчитываемому сравнительно с генеральной популяцией с поправками на половозрастную структуру, работники ядерной индустрии во все периоды имели меньшую общую смертность, чем население, как на Западе [179–181] (и мн. др.), так, например, и на ПО “Маяк” [182]. Это связывают с “эффектом здорового работника” [9, 61, 183]. Казалось бы, с уменьшением допустимых нормативами доз облучения показатель относительной смертности должен был бы тоже улучшаться, но это не так. К примеру, для объединенной когорты работников ядерной индустрии Великобритании SMR в 1940-х – до середины 1950-х годов составлял 0.4–0.6 (т.е. сравнительно с генеральной популяцией смертность была ниже на 40–60%), но потом возрос до 0.7–0.8 и выше, оставаясь на этом уровне до последнего исследованного срока – 1996 г. [180]. Похожая тенденция наблюдалась и для ПО “Маяк” с середины 1970-х годов до 2010 г. [182].

То есть, несмотря на улучшение условий труда, технический прогресс и снижение НРБ в разы – на порядок [178], с формальной позиции работать в системе ядерной индустрии сравнительно с обычной занятостью становится *все менее безопасно*, поскольку относительная смертность от всех причин *все выше от десятилетия к десятилетию* (либо достигается плато). Конечно, данный момент связан с рядом возможных смещений и конфаундеров, например, с улучшением здравоохранения для всего населения с каждым десятилетием (что снижает “эффект здорового работника”) и т.д. Тем не менее названная закономерность существует [179–182] (и др.), и для обыденного, а также обыденно-научного сознания, она представляется имеющей как бы каузальный смысл, который можно эффектно отобразить, скажем, в СМИ в рамках аантиядерной компании.

Для работников ядерной индустрии величина SMR не только для общей смертности, но и от большинства конкретных заболеваний – ниже, чем для генеральной популяции (для которой ин-

дексы приняты за “1”) [179–181] (и др.). Единственные *систематические* обратные исключения – это циркуляторные патологии (не всегда), равно как раки и лейкозы, хотя и преимущественно для контингента прежних десятилетий, когда годовые дозы облучения достигали существенных величин [178]. Не рассматривая здесь циркуляторные патологии, следует сказать, что для большинства злокачественных новообразований, как и для общей смертности, нам не удалось выявить тенденцию к снижению SMR от десятилетия к десятилетию, хотя анализ источников и не был пока глубоким (т.е. приведенные выводы – предварительны)²⁸.

Конечно, главным конфаундером в данном случае являются возраст работников и латентный период для раков (минимум от 5 [130] или от 8–10 [136] лет; в основном 10–30 лет [31, 184]) и лейкозов (минимум 2 года [130], но нередко развиваются и спустя десятилетия после облучения [185]). Понятно, что для начавших работать в 1940–1950-х годах эффекты должны были наиболее проявиться с 1960–1970-х годов. Тем не менее опять можно обратить внимание на формальный факт как бы “не снижения уровня канцерогенеза” относительно населения у работников ядерной индустрии в современный период сравнительно с прежними десятилетиями. И это, вновь, поле для ненаучной, но эффективной для обывателя конъюнктуры²⁹.

Таким образом, наша попытка связать контрафактической зависимостью ужесточение НРБ и эффекты на здоровье работников ядерной индустрии в целом оказалась не слишком успешной. За одним возможным исключением – хроно-снижением SMR для рака легкого в исследовании Loomis D.P., Wolf S.H., 1996 [184], которое охватывает работников ядерного центра в Окридже (США) с 1947 по 1974 г. (рис. 4).

Из рис. 4 следует четкая связь между десятичным логарифмом дозы (либо просто дозой) и SMR для рака легкого (коэффициент корреляции Спирмена абсолютен – 1,0, хотя данных и недостаточно), но это, конечно, только формальная иллюстрация. Дело в том, что работники ядерного центра в Окридже, помимо радиации (внешнее и внутреннее облучение за счет α -частиц), подвергались воздействию еще и бериллия, ртути, растворителей и прочих агентов [184]. Авторы [184] указывают, что бериллий также мог являться причиной рака легкого.

Радиологи. Эти примеры более однозначны, можно сказать – почти идеальны в плане лучевой атрибутивности контрафактических зависимостей.

В работе Berrington A. et al., 2001 [187] прослежена структура смертности британских радиологов (в основном мужчины) за период 1897–1997 гг.

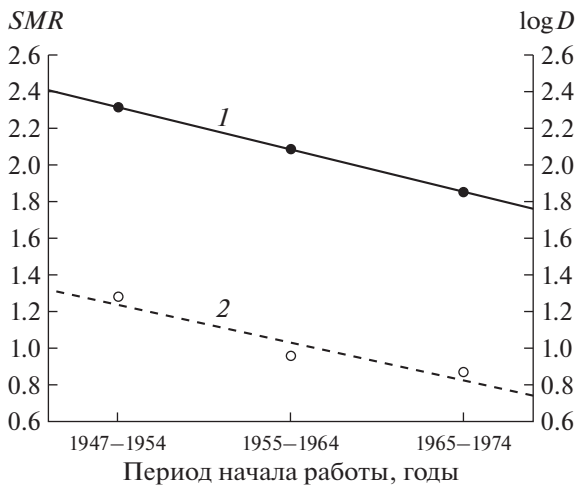


Рис. 4. Контрафактическая зависимость между десятичным логарифмом предельной годовой дозы облучения (1) [178] и SMR для рака легкого (2) [184] у работников ядерного центра в Окридже, начавших деятельность в различные временные периоды (периоды – по [184]). Кривая 1 построена по данным для НРБ США из [178]. Период 1947–1954 гг. охватывал три варианта НРБ: 1947–1949 гг. – 300 мЗв/год, 1950–1953 гг. – 150 мЗв/год, 1954 г. – 120 мЗв/год; взята средневзвешенная величина – 202.5 мЗв/год. Период 1955–1964 гг. – один вариант НРБ (120 мЗв/год). Период 1965–1974 гг. охватывал два варианта НРБ: 1965–1967 – 120 мЗв/год и 1968–1974 – 50 мЗв/год; взята средневзвешенная величина – 71 мЗв/год. Кривая 2 соответствует данным из Table IV в [184].

Fig. 4. Counterfactual relationship between the decimal logarithm of the maximum annual radiation dose (1) [178] and SMR for lung cancer (2) [184] among the employees of the Nuclear Center in Oak Ridge who began their activities at different time periods (periods according to [184]). Curve 1 is plotted according to the US Radiation Safety Standards (RSS) data from [178]. The period 1947–1954 covered three options for RSS: 1947–1949 – 300 mSv/year, 1950–1953 – 150 mSv/year, 1954 – 120 mSv/year; the weighted average value is taken – 202.5 mSv/year. The period 1955–1964 – one variant of RSS (120 mSv/year). The period 1965–1974 covered two versions of the RSS: 1965–1967 – 120 mSv/year and 1968–1974 – 50 mSv/year; the weighted average value is taken – 71 mSv/year. Curve 2 corresponds to the data from Table IV in [184].

по показателю SMR сравнительно с тремя группами мужчин: всего населения Англии и Уэлса (“генеральная популяция”), соответствующего социального класса (“social class I males”) и с медиками. Наиболее показательное сравнение с последней группой, которое мы и рассмотрим далее.

В течение почти 100 лет общая смертность радиологов была несколько ниже, чем у других врачей (SMR от 0.68 до 1.0). То же наблюдалось и для смертности от нераковых патологий (SMR от 0.64 до 0.95). Однако для всех раков (ICD-9 codes 140–239) подобная тенденция имела место только для самого последнего периода [187]:

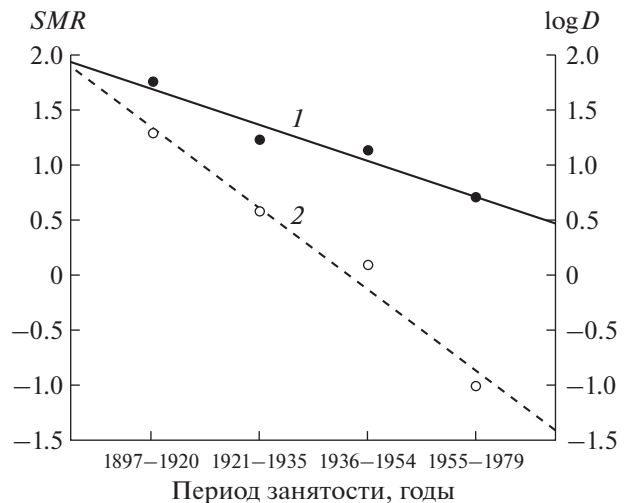


Рис. 5. Контрафактическая зависимость между SMR для всех типов раковых патологий у британских радиологов сравнительно с другими врачами (1; ордината слева) и десятичным логарифмом пожизненной накопленной радиологами дозы облучения (2; ордината справа) в разные периоды времени. Построено по данным из [187].

Fig. 5. The counterfactual relationship between SMR for all types of cancer in British radiologists is compared with other doctors (1; ordinate on the left) and the decimal logarithm of the lifetime accumulated radiation dose (2; ordinate on the right) at different time periods. Based on data from [187].

- 1897–1920 гг.: SMR = 1.75 ($p < 0.001$);
- 1921–1935 гг.: SMR = 1.24;
- 1936–1954 гг.: SMR = 1.12;
- 1955–1979 гг.: SMR = 0.71;
- Весь период после 1920-х гг.: SMR = 1.04.

В исследовании [187] приведены и оцененные пожизненные дозы³⁰, которые могли накопить радиологи в указанные периоды. Это позволило построить контрафактическую зависимость (рис. 5).

Линейная корреляция Пирсона между SMR и оцененной пожизненной дозой была высокой ($r = 0.913$), но статистически незначимой ($p = 0.087$), однако для десятичного логарифма дозы значимость достигалась ($r = 0.980$; $p = 0.02$). Данный пример не может иметь иных правдоподобных трактований, кроме как наличия контрафактической зависимости, атрибутивной именно радиационному фактору.

Сходная закономерность обнаружена и для RR рака молочной железы у радиологов США (в основном женщины) с 1949 до 1960 г. (частота патологии с 1960 г. и позже была принята за “1”), причем для всех трех типов рентгенокопии (Fluoroscopy, Multifilm, Routine x-rays) [188]. Согласно приведенному в этой работе источнику [189], дозовые лимиты для радиологов составляли 70 рэм/год до 1934 г., 30 рэм/год в 1934–1958 гг. и, наконец,

5 рэм/год с 1958 г. (rem – roentgen equivalent man; 1 рэм = 0.01 Зв [190]).

В другом исследовании [191] показано, что SMR для всех типов рака и, в частности, для рака молочной железы у женщин-радиологов в США, снижался в период после 1960 г. сравнительно с периодом начала работы до 1940-х годов.

Приведенные в данном разделе примеры контрафактического эксперимента, заключающиеся в снижении частоты злокачественных новообразований после уменьшения уровня экспозиций, во многом уникальны не только для радиационной эпидемиологии. В работе по методологии взвешивания критериев причинности (Swaen G., van Amelsvoort L., 2009 [192]; планируется рассмотреть в Сообщении 4) специально указано, что только для нескольких агентов (среди них – курение сигарет) были получены экспериментальные данные о снижении частоты рака после прекращения воздействия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Контрафактический подход, т.е. суждение “от противного” (“против-факта”), давно известный философам разных веков (Д. Юм, Д. Льюис и др.), представлен также в гуманитарных (гносеология, языкознание, история) и естественно-научных дисциплинах, равно как и в нашей обыденной жизни. “Что будет с предполагаемым последствием, если убрана гипотетическая причина?” Этот вопрос подспудно задается, вероятно, при решении большинства каузальных проблем как в науке, так и в жизни.

Именно такой подход лег в основу одного из девяти эпидемиологических критериев причинности Хилла, названного им “Эксперимент”. Хотя эпидемиология, являясь описательной наукой, не предполагает лабораторных экспериментов с формированием контрольной группы путем случайной выборки (клеток, животных и даже людей в медицинских рандомизированных контролируемых испытаниях), тем не менее некоторые типы экспериментов возможны и для этой дисциплины. Те, которые Хилл назвал “природными экспериментами” – “semi-experimental”, т.е. наблюдение за эффектом, когда его гипотетическая причина по естественным причинам (точнее, не зависящим от исследователя) ослаблена или, лучше, вовсе устранена. Вывод Хилла показывает особую важность данного критерия: “Таким образом может быть выявлена самая сильная поддержка гипотезы причинности” [1]. Это положение затем повторяли и другие исследователи [193].

По сути Хилл и его предтечи 1950-х годов (Wynder E.L., 1956; Lilienfeld A.M., 1957) канонизировали использование контрафактического подхода (не называя термина “counterfactual”) в эпидемиологии, который применялся еще на заре ее становления (например, Джоном Сноу, который в 19-м веке остановил в одном из районов Лондона эпидемию холеры, устранив функционирование одной-единственной водоразборной колонки).

Настоящий обзор был посвящен контрафактическому подходу в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии, и он входит в комплекс из шести наших публикаций, посвященных отдельным критериям Хилла (одна, рассматривающая эксперименты на людях, т.е. рандомизированные контролируемые испытания, в проекте), не считая четырех сообщений по общим вопросам причинности эффектов в названных дисциплинах (два сообщения пока запланированы). Поскольку было обнаружено, что в отечественных медико-биологических дисциплинах научная философия и методологический аппарат для контрафактического подхода не разработаны (нет даже такого термина), то изложение материала пришлось начинать как бы “с азов”. Были рассмотрены философские предпосылки контрафактической концепции (наиболее важными считаются публикации D. Lewis от 1973 г.; США) и теоретические основы, заложенные в западных эпидемиологических исследованиях (единичные работы на тему – с 1980-х годов; систематическая методология – с конца 1990-х годов; значительный вклад – S. Greenland, G. Maldonado и K.J. Rothman; США).

Выявилась нередкая замена основного термина “counterfactual” на суррогатные и многословные объяснения (более чем десятком конструкций, западные и отечественные авторы и даже международные организации) типа “Reversibility”, “Stop/recovery studies”, “Intervention”, “Prevention”, “Manipulation”, “Обратимость”, «Доказательство “от противного”» и пр. Все эти “кустарные” конструкции целесообразно заменить на единственный унифицированный термин “контрафактический”, который к тому же представлен в русскоязычной литературе по философии, языкознанию, гносеологии и истории.

Согласно естественно-научному пониманию контрафактической концепции, имеется “контрафактический идеал” и “контрафактический контраст”. По сути это синонимы, но существуют отличия в реальной практике их применения. Первое понятие обосновывает идеальную контрольную группу: когда индивидуум или группа людей, подвергавшихся воздействию, сравниваются с тем же самым индивидуумом или с той же самой группой, но без воздействия. Причем – в то же самое время.

Поскольку подобный подход на деле невозможен, то используется замена идеального “контрафактического контраста” на реально возможные группы сравнения, т.е. *контроли* (“контрасты”³¹), имитирующие упомянутый “идеал”.

В связи с этим в соответствующих источниках может наблюдаться дуализм термина “контрафактический”: это и синоним контроля либо группы сравнения (в экспериментальных науках), и методический подход на основе устранения воздействия с последующим наблюдением за эффектом (преимущественно в описательных дисциплинах). Последний подход — это собственно то, что, как сказано, Хилл положил в основу своего критерия, не совсем удачно названного им “Эксперимент”, тогда как более правильно было бы назвать его “Эксперимент контрафактический”.

Помимо примеров контрафактического подхода в общей эпидемиологии, в настоящем исследовании был рассмотрен ряд соответствующих фактов и сценариев и из радиационной эпидемиологии. Следует отметить, что нами не было обнаружено использования контрафактической идеологии, формулировок и терминов в дисциплинах радиационного профиля другими авторами, как отечественными, так и зарубежными.

Для экспериментальных дисциплин, имеющих дело с радиационным фактором (радиобиология, радиационная генетика и т.д.), контрафактический подход неспецифично предусмотрен априори — в виде обязательного формирования контрольной группы. Что же касается контрафактического эксперимента, когда устраняется воздействие радиационного фактора с последующим наблюдением за эффектом, то это, скорее, область радиационной экологии, радиационной гигиены и радиационной эпидемиологии.

Всего были рассмотрены пять примеров, связанных с облучением, в той или иной степени относящихся к контрафактическим эффектам.

Якобы сопутствующее остановке АЭС в США уменьшение детской смертности (в том числе от раков и лейкозов) в близлежащих регионах, декларируемое в работах J.J. Mangano, J.M. Gould и других из некоммерческой организации Нью-Йорка, являлись бы одним из наиболее ярких примеров, если бы они оперировали действительными фактами и были бы признаны серьезными авторами и организациями (на деле же — “мусорные работы” [127]).

Другим примером, уже не “мусорным”, послужил факт снижения риска детских раков и лейкозов после рентгенокопии *in utero* (т.е. беременных), которому с 1940-х до середины 1960-х годов сопутствовало уменьшение доз облучения. Сходным образом, устранение радиотерапевтических процедур по поводу относительно несерьезных

нераковых патологий у детей (целый список, в том числе аденоиды, выпадение волос, тонзиллит, фарингит, глухота, угри и пр.), проводившихся по всему миру с 1920-х по 1950-е годы, причем в весьма значительных дозах, отменило и острые последствия (по сути — первичные реакции лучевого синдрома и такие его характерные элементы, как лейкопения).

Важной задачей радиотерапии раковых патологий является уменьшение частоты последствий — вторичных раков. Имеется ряд факторов, инициирующих/промотирующих/модулирующих указанные последствия. Поэтому названная задача лежит в рамках контрафактического подхода, а наиболее вероятными факторами, на которые необходимо подействовать, является технология радиотерапии (необходимо ее усовершенствовать, чтобы как можно меньше затрагивать здоровые органы).

Последним нашим примером из области радиационной эпидемиологии являются профессиональные лучевые воздействия, когда снижению экспозиции может сопутствовать уменьшение смертности от злокачественных новообразований. Были рассмотрены два профессиональных контингента: работники ядерной индустрии и радиологи. В первом случае выявилось хрономеньшение интенсивности действующего фактора: дозы по НРБ за менее чем 70 лет были снижены на два порядка, с 1560 мЗв/год в 1925 г. до 10–20 мЗв/год в 1990-х годах. А с конца 1940-х до конца 1960-х годов — в шесть раз (с 300 до 50 мЗв/год). Параллельно, с 1947–1954 гг. до середины 1970-х годов, было обнаружено снижение частоты рака легкого у работников ядерного центра в Окридже (США), хотя специфичность контрафактической лучевой зависимости здесь не совсем ясна: имелись эффекты также бериллия, ртуть, растворителей и др. факторов.

С другой стороны, при исследовании радиологов Великобритании (преимущественно мужчины) за 100 лет (1897–1997) были получены более однозначно трактуемые зависимости. При сравнении радиологов с различными группами населения (все население Англии и Уэллса, группа соответствующего социального класса и группа врачей-нерадиологов) были обнаружены меньшие величины SMR практически от всех причин, кроме — смертности от раков, которая была повышена в ранние периоды. Однако этот показатель снижался от периода к периоду, параллельно с уменьшением пожизненной дозовой нагрузки (от 20 Зв в 1897–1920-х годах до 0,1 Зв в 1955–1979 гг.). Сходная закономерность была выявлена для параллельных хроно-изменений частоты рака молочной железы у радиологов США (большинство — женщины) и накопленных ими доз.

Настоящий обзор формализует, уточняет и расширяет теоретические и практические аспекты использования контрафактической концепции в дисциплинах радиационного профиля.

ПРИМЕЧАНИЯ

1. Критерии причинности в эпидемиологии разрабатывались с 1950-х годов (см. Сообщения 1 и 2 [2, 3]). Наиболее известны девять критериев причинности Хилла (Austin Bradford Hill), восемь из которых этот авторитетный в прошлом английский статистик в области эпидемиологии и медицины только собрал воедино в 1965 г. [1], взяв у других авторов (подробнее историю см. в [3]). Однако ныне критерии причинности называются почти всегда “критериями Хилла” или “руководящими принципами Хилла”, в том числе в современных западных пособиях по эпидемиологии и статистическим методам в медицине (ссылки см. в [1, 2, 4]).

2. Упоминания о вспомогательном подходе *in silico* не встретилось нам ни в каких пособиях по эпидемиологии и почти ни в каких публикациях на тему причинности. Имелись только отдельные данные для молекулярной эпидемиологии, молекулярной токсикологии и защиты окружающей среды [32–34]. Уместно привести столь редкие применительно к теме цитаты (здесь и далее перевод *авт.*). “Будущее тестирования биологического правдоподобия лежит, вероятно, в рамках экспериментов *in silico*” (“...the future of testing biological plausibility likely lies with *in silico* experimentation.”) (2015) [32]. “Ныне можно предсказывать правдоподобные зависимости, используя методологии скрининга *in vitro* и *in silico*, нацеленные на определение механизмов патологии” (“...can now predict plausible relationships using *in vitro* and *in silico* screening tools targeting defined disease mechanisms.”) (2015) [32]. “Для химических соединений методы *in silico* и структурно-функциональные соображения могут давать первые ответы на [вопрос] о потенциальном способе действия (т.е. связывании с рецептором)”. (“For chemical substances, *in silico* methods and structure–activity considerations may provide first answers to a potential path of action (e.g., binding to a receptor.)” (2006) [33]. “Этот новый взгляд на тестирование токсичности и оценку риска может включать данные исследований на многих уровнях биологической организации, начиная от молекулярного и заканчивая популяционным... Такие сведения могут быть получены из экспериментов *in vitro* и *in vivo* вместе с данными *in silico* и на моделях”. (“This new vision of toxicity testing and risk assessment will involve data from multiple levels of biological organization ranging from the molecular level up to population-based surveillance... Such data will come from *in vitro* and *in vivo* experimental studies along with *in sil-*

ico and modeled data”) (U.S. Environmental Protection Agency; сокр. “USEPA”; 2016) [34]. Информацию об уместности подхода *in silico* можно найти также в более раннем документе USEPA, от 2006 г. [35].

3. Возможно из-за наличия совсем иного по смыслу актерского слова “контрафакция”. Слова же “контрафакт” в “словаре Word” нет.

4. “Set up an experiment to determine whether cessation of the habit results in a decrease in death rate from the particular disease” [45].

5. “For example, because of an observed association some preventive action is taken. Does it in fact prevent? The dust in the workshop is reduced, lubricating oils are changed, persons stop smoking cigarettes. Is the frequency of the associated events affected? Here the strongest support for the causation hypothesis may be revealed” [1].

6. “Фактор может быть определен как причина заболевания, если инцидентность последнего снижается при снижении воздействия фактора” (“...factor may be defined as a cause of a disease, if the incidence of the disease is diminished when exposure to this factor is likewise diminished.”) [49].

7. Имевшее широкое международное значение Сообщение Surgeon General (Главного врача [9]) США о последствиях курения от 1964 г. (по сути – от Минздрава США) [50] 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. В [50] были введены пять критериев причинности (подробнее см. в [3]).

8. В нашем историческом обзоре [3] отмечалось, что источник Bollet A.J., 1964 [46], в котором рассматривались критерии причинности до Хилла, недоступен и отсутствует в каких-либо информационных базах даже по названию. Но работа [46] неоднократно цитировалась иными авторами (девять публикаций [3]), поэтому часть материала из нее удалось реконструировать. Как уже говорилось [3], в этом кратком (5 страниц) обзоре нашлось место и контрафактическому подходу, но узнать, как он там назывался и назывался ли вообще, возможности нет. Судя по всему, использовался термин “prevention” (вторичные источники см. в [3]).

9. Есть еще два таких критерия, которым Хилл дал неудачные названия. Это “Consistency” (то ли “постоянство”, то ли “согласованность”) и “Biological gradient” (странное наименование для *эпидемиологической* зависимости “доза–эффект”). Данные критерии запланировано рассмотреть в Сообщении 3.

10. Профессор эпидемиологии Kenneth J. Rothman (род. в 1945 г.) и его частый соавтор, не менее

известный исследователь причинности, профессор биостатистики и эпидемиологии Sander Greenland (род. в 1951 г.), оба из США. Как сказано в западном пособии от 2016 г. [52]: “Нынешняя система эпидемиологии в значительной степени определяется мышлением Ротмана”. (“...the current system of epidemiology is very much determined by the thinking of Rothman.”) Это, возможно, верно для, так сказать, “теоретической эпидемиологии”, но вряд ли отвечает практической реальности [4, 7] (данный момент планируется осветить в Сообщениях 3 и 4). Тем не менее мировой авторитет указанных авторов в области причинности эффектов неоспорим [2–4, 7].

11. “It is not clear what Hill meant by experimental evidence. It might have referred to evidence from laboratory experiments on animals, or to evidence from human experiments. Evidence from human experiments, however, is seldom available for most epidemiologic research questions, and animal evidence relates to different species and usually to levels of exposure very different from those humans experience. From Hill’s examples, it seems that what he had in mind for experimental evidence was the result of removal of some harmful exposure in an intervention or prevention program, rather than the results of laboratory experiments” [51].

12. “It is not clear what Hill meant by this criterion. He may have meant that experimental study designs are better for supporting statements about causality because of their greater control over measurements, subjects, confounding, and bias” [26].

13. Мы пытались найти сведения про “контрафактический подход” (с подобным термином) в имеющихся у нас отечественных профильных пособиях по эпидемиологии и философии науки (целый ряд источников; для эпидемиологии, по-видимому, все или почти все ныне изданное). Но, как будет видно ниже, данный подход назывался всюду по-разному, и не было обнаружено повторения наименований хотя бы в двух каких-либо публикациях. Каждый(е) автор(ы) начинал(и) как бы “с чистого листа”.

14. “The term “counterfactual conditional” is used in logical analysis to refer to any expression of the general form: “If *A* were the case, then *B* would be the case”, and in order to be counterfactual or contrary to fact, *A* must be false or untrue in the world” [59].

15. “Counterfactual. An event or condition (e.g., a treatment) that did not happen (i.e., is contrary to fact) but at one point was a logical possibility” [60].

16. “We may define a cause to be an object followed by another, and where all the objects, similar to the first, are followed by objects similar to the second. Or, in other words, where, if the first object had not been, the second never had existed” (Hume, 1748, page 115) [66] (цитировано по [64]).

17. Следует отметить, что монография Lewis D., 1973 [13] была издана в один и тот же год в Англии и в США, поэтому выходные данные из разных источников могут иметь два разных вида (приведены нами в ссылке [13]). Мы располагали английским изданием.

18. Можно надеяться, что один из главных героев эпопеи “Игра престолов” назван в его честь.

19. World Health Organization/International Programme on Chemical Safety. Обеспечивает официальную структуру для оценки данных о направлениях (pathways) причинно-следственных ключевых событий, ведущих к неблагоприятным последствиям для здоровья [94].

20. “A causal contrast compares disease frequency under two exposure distributions, but in one target population during one etiologic time period” [18].

21. “All scientific work is incomplete – whether it be observational or experimental. All scientific work is liable to be upset or modified by advancing knowledge. That does not confer upon us a freedom to ignore the knowledge we already have, or to postpone the action that it appears to demand at a given time” [1].

22. “A current informal use of the term counterfactual is as a synonym for control group or comparison” [59].

23. Работы J.J. Mangano и J.M. Gould (основатель “образовательной и научной организации” “Radiation and Public Health Project”) и соавт. не цитируются ни в каких документах основных международных или имеющих международный авторитет организаций (НКДАР, МКРЗ, BEIR, COMARE, NCRP); их рассмотрение не попало к нам ни в какой радиационно-эпидемиологической научной литературе. Исключение составила столь же сомнительная публикация А.В. Яблокова “Миф о безопасности малых доз радиации” от 2002 г. [129].

24. На этом НКДАР и закончил – даже в специально посвященном облучению детей документе 2013 г. [138] данная проблема уже не рассматривалась.

25. В последние десятилетия, согласно, например, BEIR-VII (2006) [130] и НКДАР-2008 (медицинское облучение; издано в 2010 г.) [158], дозы при рентгеноскопии вполне могут достигать десятков миллигрей. Более того, в [158] конкретно для компьютерной томографии беременных приводятся дозы и в 20–40 мГр (источник 1997 г.), и в 30–44 мГр (источник 2000 г.). Исходя из подобной неизбежной ситуации, возможно, и следуют некие “сомнения” в лучевой атрибутивности эффектов пренатального диагностического облучения, зафиксированные в документах авторитетных организаций (МКРЗ (2003) [139], BEIR (2006) [130], НКДАР (2012) [154]). Причины этого, на наш взгляд, могут не полностью иметь научную основу. Хотя, конечно, при обычной диа-

гностической радиологии уровень экспозиции меньше, чем при компьютерной томографии [158].

26. Применительно к уже вышедшему из утробы организму канцерогенные эффекты малых доз радиации с низкой ЛПЭ (до 0,1 Гр) эпидемиологически не доказаны в связи с высокой степенью неопределенности, отсутствия биологического правдоподобия и, вполне возможно, их просто нет [155, 156].

27. Справедливости ради следует сказать, что нельзя сбрасывать со счетов наличия и конфаундеров, имеющих разную интенсивность в различные эпохи. От себя назовем снижение со временем распространенности печного отопления, несбалансированного питания, равно как и наоборот – учащения более квалифицированного применения антибиотиков и прочих препаратов. И те, и другие могут к тому же разрабатываться. Наконец, педиатрическая грамотность матерей во время и после беременности (обусловленная, скажем, развитием телевидения и прочих СМИ) также может отражаться на здоровье их потомства. К сожалению, подобные рассуждения не были обнаружены нами ни в одном из использованных источников на тему (это, конечно, не значит, что их нет). Хотя множество вероятных смещений и конфаундеров авторы конкретных исследований и попытались учесть, все это было как бы “стандартные” эпидемиологические уклоны (селекции, информационный и пр.) [139].

28. Наша база публикаций по эффектам у работников ядерной индустрии насчитывает многие сотни работ.

29. Мы обращаем внимание на возможность неправомерного использования рассмотренных данных в конъюнктурных целях, поскольку имелась и имеется масса околонучных примеров этого рода. Например, для последствий аварии на Чернобыльской АЭС или инцидентов на иных атомных электростанциях России (см. в нашем обзоре [186]).

30. 20 Зв – в 1897–1920 гг.; 3,8 Зв – в 1921–1935 гг.; 1,25 Зв – в 1936–1954 гг. и 0,1 Зв – в 1955–1979 гг. [187].

31. Использование термина “контраст” применительно к контролю в клинической медицине имело место уже в работе Hill A.V., 1951 [194], в которой рассматриваются клинические эксперименты (“Imperfect Contrasts”).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ СУБЪЕКТИВНЫХ УКЛОНОВ

Конфликт интересов отсутствует. Представленное исследование, выполненное попутно в рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России, не поддерживалось никакими иными источниками фи-

нансирования. При выполнении работы не имелось временных рамок, официальных требований, ограничений, или же иных внешних объективных либо субъективных вмешивающихся факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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>
2. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 1. С. 1–32. [Kotero A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations // Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2019. V. 59. № 1. P. 1–32. (In Russian. Engl. abstr.)]
<https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>
3. Котеров А.Н. Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 2. Постулаты Генле–Коха и критерии причинности неинфекционных патологий до Хилла // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 4. С. 341–375. [Kotero A.N. Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 2. Henle–Koch postulates and criteria for causality of non-communicable pathologies before Hill // Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2019. V. 59. № 4. P. 341–375. (In Russian. Engl. abstr.)]
<https://doi.org/10.1134/S0869803119040052>
4. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Критерий Хилла “Временная зависимость”. Обратная причинность и ее радиационный аспект // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 2. С. 115–152. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill’s criteria “Temporality”. Reverse causation and its radiation aspect // Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2020. V. 60. № 2. P. 115–152.
<https://doi.org/10.31857/S086980312002006X> (In Russian. Engl. abstr.)]
5. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17. [Kotero A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al. Strength of association. Report 1. Gradation of relative risk // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost (“Medical Radiology and Radiation Safety”, Moscow). 2019. V. 64. № 4. P. 5–17. (In Russian. Engl. abstr.)]
https://doi.org/10.12737/article_5d1adb257252023.14868717
6. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др. Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции // Мед. радиология и радиац. безопас-

- ность. 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 // Medits. Radiologiya i Radiats. Bezopasnost (“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>
7. Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П. Критерий Хилла “Биологическое правдоподобие”. Интеграция данных из различных дисциплин в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 5. С. 453–480. [Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P. Hill’s criteria “Biological plausibility”. The data integration from different disciplines in Epidemiology and Radiation Epidemiology // “Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow). 2020. V. 60. № 5. P. 453–480. (In Russian. English abstract.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803120050069>
 8. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 816 с. [Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K. Infectious Diseases and Epidemiology: Textbook for High Schools. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media, 2007. (In Russian)]
 9. Власов В.В. Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 464 с. [Vlasov V.V. Epidemiology. 2nd ed., revised. M.: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (In Russian)]
 10. Семеновых Г.К., Новиков С.М., Семеновых Л.Н. Анализ случаев заболеваний, обусловленных действием факторов среды обитания. Характеристика опасности для здоровья: Учеб. пособие. Вып. 4. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2011. 88 с. [Semenovykh G.K., Novikov S.M., Semenykh L.N. Analysis of cases caused by the action of environmental factors. Characteristics of health hazards: Textbook. allowance. Issue 4. M.: Publishing House Sechenov First Moscow State Medical University, 2011. 88 p. (In Russian)]
 11. Chisholm R. The Contrary-to-fact conditional // Mind. 1946. V. 55. № 220. P. 289–307. <https://doi.org/10.1093/mind/LV.219.289>
 12. Goodman N. The problem of counterfactual conditionals // J. Philosophy. 1947. V. 44. № 5. P. 113–128. <https://doi.org/10.2307/2019988>
 13. Lewis D. Counterfactuals. Oxford (UK): Blackwell Publishers Ltd, 1973. 156 p. (First published in the USA by Harvard University Press, 1973).
 14. Greenland S., Robins J.M. Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding // Int. J. Epidemiol. 1986. V. 15. № 3. P. 413–419. Reprint: Epidemiol. Perspect. Innov. 2009. V. 6. № 4. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-6-4>
 15. Greenland S., Robins J.M., Pearl J. Confounding and collapsibility in causal inference // Stat. Sci. 1999. V. 14. № 1. P. 29–46.
 16. Murray C.J., Lopez A.D. On the comparable quantification of health risks: lessons from the Global Burden of Disease Study // Epidemiology. 1999. V. 10. № 5. P. 594–605. <https://doi.org/10.1097/00001648-199909000-00029>
 17. 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>
 18. Maldonado G., Greenland S. Estimating causal effects // Int. J. Epidemiol. 2002. V. 31. № 2. P. 422–429.
 19. Murray C.J.L., Ezzati M., Lopez A.D. et al. Comparative quantification of health risks: conceptual framework and methodological issues // Health Metrics. 2003. V. 1. Art. 1. 38 p. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-1-1>
 20. Schlesselman J.J. “Proof” of cause and effect in epidemiologic studies: criteria for judgment // Prev. Med. 1987. V. 16. № 2. P. 195–210. [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(87\)90083-1](https://doi.org/10.1016/0091-7435(87)90083-1)
 21. Shakir S.A., Layton D. Causal association in pharmacovigilance and pharmacoepidemiology: thoughts on the application of the Austin Bradford-Hill criteria // Drug Saf. 2002. V. 25. № 6. P. 467–471. <https://doi.org/10.2165/00002018-200225060-00012>
 22. Egilman D., Kim J., Biklen M. Proving causation: the use and abuse of medical and scientific evidence inside the courtroom – an epidemiologist’s critique of the judicial interpretation of the Daubert ruling // Food Drug Law J. 2003. V. 58. № 2. P. 223–250.
 23. Biesalski H.K., Aggett P.J., Anton R. et al. 26th Hohenheim Consensus Conference, September 11, 2010 Scientific substantiation of health claims: evidence-based nutrition // Nutrition. 2011. V. 27. № 10. Suppl. S1–S20. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.04.002>
 24. Alexander L.K., Lopes B., Ricchetti-Masterson K., Yeatts K.B. Causality // Epidemiologic Research and Information Center (ERIC) Notebook. 2nd Ed. UNC Gillings School of Global Public Health, 2015. 5 p. https://sph.unc.edu/files/2015/07/nciph_ERIC15.pdf (address data 12.07.2019).
 25. Webb P., Bain C. Essential Epidemiology. An Introduction for Students and Health Professionals. 2nd ed. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2011. 445 p.
 26. Merrill R.M., Frankenfeld C.L., Freeborne N., Mink M. Behavioral Epidemiology. Principles and Applications. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2016. 298 p.
 27. Merrill R.M. Introduction to Epidemiology. 7th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2017. 339 p.
 28. Szklo M., Nieto F.J. Epidemiology. Beyond the Basics. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
 29. Hofmann B., Holm S., Iversen J.-G. Philosophy of science // Research methodology in the medical and biological sciences / Eds P. Laake, H.B. Benestad, B.R. Olsen. London etc.: Academic Press, Elsevier, 2007. P. 1–32.
 30. Smoking and reproductive life. The impact of smoking on sexual, reproductive and child health / Eds D. Carter D., N. Nathanson, C. Seddon et al. British Medical Association. Board of Science and Education & Tobacco Control Resource Centre, 2004. <https://www.rauchfrei-info.de/fileadmin/main/da->

- ta/Dokumente/Smoking_ReproductiveLife.pdf (address data 04.07.2019).
31. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. New York: United Nations, 2008. P. 17–322.
 32. Fedak K.M., Bernal A., Capshaw Z.A., Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology // *Emerg. Themes Epidemiol.* 2015. V. 12. Article 14. 9 p. <https://doi.org/10.1186/s12982-015-0037-4>
 33. 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>
 34. USEPA 2016. Framework for Incorporating Human Epidemiologic & Incident Data in Risk Assessments for Pesticides. Office of Pesticide Programs' U.S. Environmental Protection Agency, 2016. 51 p.
 35. 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.
 36. Русский орфографический словарь / Под ред. В.В. Лопатина. 2-е изд. М.: Институт русского языка им. В. В. Виноградова, 2007. 2946 с. <http://www.dict.t-mm.ru/all/kontrfakti4eckij.html> (address data 30.07.2019). [Russian Spelling Dictionary / Ed. V.V. Lopatin. 2nd ed. M.: V.V. Vinogradov Institute of the Russian language, 2007. 2946 p. (In Russian)]
 37. Никифоров А. Условные контрфактические высказывания // *Логос.* 2009. № 2 (70). С. 84–95. http://www.intelros.ru/pdf/logos_02_2009/8.pdf (address data 30.07.2019). [Nikiforov A. Conditional counterfactual statements // *Logos.* 2009. № 2 (70). P. 84–95. (In Russian)]
 38. Нехамкин В.А. Контрфактические исторические исследования // *Историческая психология и социология истории.* 2011. Т. 4. № 1. С. 102–120. [Nehamkin V.A. Counterfactual historical research // *Historical Psychology and Sociology of History.* 2011. V. 4. № 1. P. 102–120. (In Russian)]
 39. Плунгян В.А. О контрфактических употреблениях плюсквамперфекта // *Ирреалис и ирреальность* / Под ред. Ю.А. Ландера, В.А. Плунгяна, А.Ю. Урманчиевой. Серия: Исследования по теории грамматики. Т. 3. М.: Гнозис, 2004. С. 273–291. <https://www.livelib.ru/work/1002285301/reviews-okontrfakticheskikh-upotrebleniyah-plyuskvamperfekta-vladimir-plungyan> (address data 30.07.2019). [Plungian V.A. About counterfactual uses of a pluperfect // *Irrealis and Irreality* / Eds Y.A. Lander, V.A. Plungian, A.Yu. Urmanchieva. Series: Studies in the Theory of Grammar. V. 3. M.: Gnosis, 2004. P. 273–291. (In Russian)]
 40. Оффрихтер М.Е. Гражданская война в США и клиометрика: контрфактическая история Р. Рэнсома // *Науч. журн. Байкальского гос. ун-та.* 2008. Т. 9. № 3. С. 181–189. [Ofrihter M.E. US Civil War and Cliometrics: R. Ransom's counterfactual history // *Scientific Journal of Baikal State University.* 2008. V. 9. № 3. P. 181–189. (In Russian)]
 41. Сидоренко Е.А. Контрфактические высказывания // *Новая философская энциклопедия.* В 4 т. Т. 2. М.: Мысль, 2010. С. 297–298. [Sidorenko E.A. Counterfactual statements // *New Philosophical Encyclopedia.* In 4 vol. V. 2. M.: Mysl, 2010. P. 297–298. (In Russian)]
 42. Иванов Д.В. Природа феноменального сознания. М.: Книжный дом “ЛИБРОКОМ”, 2013. 240 с. [Ivanov D.V. The Nature of Phenomenal Consciousness. M.: Book House “LIBROKOM”, 2013. 240 p. (In Russian)]
 43. Филатов В.П. Мысленные эксперименты и априорное познание // *Эпистемология и философия науки.* 2016. Т. 49. № 3. С. 17–27. [Filatov V. Thought Experiments and a priori Knowledge // *Epistemology and Philosophy of Science.* 2016. V. 49. № 3. P. 17–27. (In Russian. Engl. abstr.)]
 44. Бочкарев А.Е. К эпистемологическим основаниям теории значения // *Вестник РУДН. Сер. Теория языка. Семиотика. Семантика.* 2016. № 4. С. 7–16. [Bochkarev A.E. To the epistemological foundations of the theory of meaning // *RUDN J. Language Studies, Semiotics and Semantics.* 2016. № 4. P. 7–16. (In Russian. Engl. abstr.)]
 45. 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)
 46. Bollet A.J. On seeking the cause of disease // *Clin. Res.* 1964. V. 12. P. 305–310.
 47. 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)
 48. Huebner R.J. Criteria for etiologic association of prevalent viruses with prevalent diseases; the virologist's dilemma // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1957. V. 67. № 8. P. 430–445. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1957.tb46066.x>
 49. 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>
 50. 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).
 51. 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>
 52. 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.

53. *Hofler M.* The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective // *Emerging Themes in Epidemiology*. 2005. V. 2. № 11. 9 p. <https://doi.org/10.1186/1742-7622-2-11>
54. *Котеров А.Н., Жаркова Г.П., Бiryukov А.П.* Тандем радиационной эпидемиологии и радиобиологии для практики радиационной защиты // *Мед. радиол. и радиац. безопасность*. 2010. Т. 55. № 4. С. 55–84. [*Kotero A.N., Zharkova G.P., Biryukov A.P.* Tandem of radiation epidemiology and radiobiology for practice and radiation protection // *Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”, Moscow). 2010. V. 55. № 5. P. 48–73. (In Russian. English abstract.)]
55. *Strom B.L.* Study designs available for pharmacoepidemiology studies // *Pharmacoepidemiology* / Ed. B.L. Strom. 3rd ed. Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2000. P. 17–30.
56. *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)
57. *Gay J.* Clinical Epidemiology & Evidence-Based Medicine Glossary: Terminology Specific to Epidemiology. 2005. <http://people.vetmed.wsu.edu/jmgay/courses/GlossEpi-Terminology.htm> (address data 16.09.2019).
58. *Katz D.L., Elmore J.G., Wild D.M.G., Lucan S.C.* *Jekel’s Epidemiology, Biostatistics, Preventive Medicine, and Public Health*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc., 2014. 453 p.
59. *Holland P.W.* Counterfactual reasoning // *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*. Vol. 1 / Eds B.S. Everitt, D.C. Howell. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. 2990 p.
60. *A Dictionary of Epidemiology* / Ed. M. Porta. 6th ed. New York: Oxford University Press, 2014. 344 p.
61. *A Dictionary of Epidemiology* / Ed. J.M. Last. Oxford: Oxford University Press, 2001. [Эпидемиологический словарь / Под ред. Дж. М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации: Пер. с англ. под ред. В.В. Власова (отв. ред.) и др. М.: Открытый институт здоровья в рамках проекта “Глобус”, 2009. 316 с.]
62. *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.
63. *Ecological Causal Assessment* / Eds S.B. Norton, S.M. Cormier, Glenn W. Suter II. U.S. Environmental Protection Agency. Cincinnati, OH, USA. CRC Press, 2015. 497 p.
64. *Lewis D.* Causation // *J. Philos.* 1973. V. 70. № 17. P. 556–567.
65. *Hume D.* *A Treatise of Human Nature*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1978. [Юм. Д. Сочинения. В 2 т. Т. 1: Пер. с англ. С.И. Церетели и др. 2-е изд., дополн. и испр. М.: Мысль, 1996. 733 с.]
66. *Hume D.* *An Enquiry Concerning Human Understanding*. Open Court Press, LaSalle, 1748 (reprint 1888). [Юм. Д. Сочинения. В 2 т. Т. 2: Пер. с англ. С.И. Церетели и др. 2-е изд., дополн. и испр. М.: Мысль, 1996. 733 с. (цитата о контрафактической причинности: с. 65–66)]
67. *Longworth F.* Causation, counterfactual dependence and pluralism // *Dissertation on Doctor of Philosophy*. University of Pittsburgh, School of Arts and Sciences. 2006. 128 p.
68. *Neyman J.* Sur les applications de la thar des probabilités aux expériences Agaricales: Essay des principe. 1923. [On the application of probability theory to agricultural experiments. Essay on principles. English translation] // *Statist. Sci.* 1990. V. 5. № 4. P. 465–472.
69. *Goodman N.* *Fact, Fiction, and Forecast*. 2nd ed. New York: Bobbs-Merrill, 1955. 128 p.
70. *Popper K.* A note on natural laws and so-called “contrary-to-fact conditionals” // *Mind*. 1949. V. 58. P. 62–66. Reprint: *Journal of Symbolic Logic*. 2014. V. 15. № 02. P. 144–145. <https://doi.org/10.2307/2266998>
71. *Bunge M.A.* *Causality; The Place of the Causal Principle in Modern Science*. Cambridge (MA): Harvard University Press, 1959. 380 p.
72. *Mackie J.L.* Counterfactuals and causal laws // *Analytical Philosophy* / Ed. R.J. Butler. New York: Barnes & Noble, Inc., 1962. P. 66–80.
73. *Rescher N.* *Hypothetical Reasoning*. Amsterdam: North-Holland, 1964.
74. *Simon H.A., Rescher N.* Cause and counterfactual // *Philos. Science*. 1966. V. 33. № 4. P. 323–340.
75. *Stalnaker R.C.* A theory of conditionals // *Studies in Logical Theory* / Ed. N. Rescher. Oxford: Blackwell, 1968.
76. *Dawid A.P.* Causal inference without counterfactuals // *J. Amer. Statist. Assoc.* 2000. V. 95. № 450. P. 407–448. <https://doi.org/10.1080/01621459.2000.10474210>
77. *Shafer G.* *The Art of Causal Conjecture*. Cambridge: MIT Press, 1996. 531 p.
78. *Snow J.* On the mode of communication of cholera. London: John Churchill, 1855. 31 p.
79. *Epidemiology: Principles and Practical Guidelines* / Eds J. Van den Broeck, J.R. Brestoff. Dordrecht: Springer, 2013. 621 p.
80. *Goodman S.N., Samet J.M.* Cause and Cancer Epidemiology // *Schottenfeld and Fraumeni 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.
81. *Bhopal R.S.* *Concepts of Epidemiology: Integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology*. 3rd ed. Oxford: University Press, 2016. 442 p.
82. *Gordis L.* *Epidemiology*. 5th Ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc., 2014. 392 p.
83. *Handbook of Epidemiology* / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. 2nd ed. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. 2498 p.
84. *Bonita R., Beaglehole R., Kjellstrom T.* *Basic epidemiology*. 2nd ed. World Health Organization, 2006. 212 p.
85. *Aschengrau A., Seage G.R., III.* *Epidemiology in Public Health*. 3rd ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2014. 596 p.

86. *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
87. *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.
88. *Gotzsche P.C.* Deadly Medicines and Organised Crime. How Big Pharma has Corrupted Healthcare. London: Radcliffe Publishing, 2013. 310 pp. [*Гетzsche 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.]
89. *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>
90. 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.
91. *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.
92. *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>
93. *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)
94. *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>
95. *Sonich-Mullin C., Fielder R., Wiltse J. et al.* International Programme on Chemical Safety. IPCS conceptual framework for evaluating a mode of action for chemical carcinogenesis // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2001. V. 34. № 2. P. 146–152. <https://doi.org/10.1006/rtph.2001.1493>
96. *Boobis A.R., Doe J.E., Heinrich-Hirsch B. et al.* IPCS framework for analyzing the relevance of a noncancer mode of action for humans // *Crit. Rev. Toxicol.* 2008. V. 38. № 2. P. 87–96. <https://doi.org/10.1080/10408440701749421>
97. *Susser M.* Causal Thinking in the Health Sciences: Concepts and Strategies of Epidemiology. New York: Oxford Univ. Press, 1973. 181 p.
98. *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>
99. *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)
100. *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>
101. *Bae S., Kim H.C., Ye B. et al.* Causal inference in environmental epidemiology // *Environ. Health Toxicol.* 2017. V. 32. Art. e2017015. 4 p. <https://doi.org/10.5620/eht.e2017015>
102. *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>
103. *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)
104. *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>
105. *Collier Z.A., Gust K.A., Gonzalez-Morales B. et al.* A weight of evidence assessment approach for adverse outcome pathways // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016. V. 75. P. 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.12.014>
106. *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.]
107. *Fletcher R.H., Fletcher S.W.* Clinical Epidemiology. The essential. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. 252 p.
108. *Phillips C.V., Goodman K.J.* Causal criteria and counterfactuals; nothing more (or less) than scientific common sense // *Emerg. Themes Epidemiol.* 2006. V. 3. Art. 5. 7 p. <https://doi.org/10.1186/1742-7622-3-5>
109. *Pai M.* Fundamentals of Epidemiology. Lectures. McGill University, Montreal, Canada, 2014. <https://www.teachepi.org/courses/fundamentals-of-epidemiology/> (address data 21.08.2019)
110. *Rothman K.* Modern Epidemiology. Boston: Little Brown MA., 1986. 358 p.
111. *Rothman K.J., Greenland S.* Causation and causal inference // *Modern Epidemiology* / Ed. K.J. Rothman. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. P. 7–28.
112. *Friis R.H., Sellers T.A.* Epidemiology for Public Health Practice. 5th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2014. 804 p.
113. *Lilienfeld’s Foundations of Epidemiology* / Original ed. A.M. Lilienfeld; Eds D. Schneider, D.E. Lilienfeld. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2015. 333 p.

114. *Thompson R.P., Upshur R.E.G.* Philosophy of Medicine. An Introduction. London and New York: Routledge, Taylor & Francis Group, 2018. 194 p.
115. *Phillips C.V., Goodman K.J.* Hill's considerations for causal inference // Encyclopedia of Epidemiology. Two Vol. Set. / Ed. S. Boslaugh. Saint Louis University, SAGE Publications, Inc, 2008. P. 494–495.
116. *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>
117. *Blackburn H., Labarthe D.* Stories from the evolution of guidelines for causal inference in epidemiologic associations: 1953–1965 // Am. J. Epidemiol. 2012. V. 176. № 12. P. 1071–1077. <https://doi.org/10.1093/aje/kws374>
118. *Suter G.W. II, Norton S., Cormier S.* The science and philosophy of a method for assessing environmental causes // Hum. Ecol. Risk Assess. 2010. V. 16. № 1. P. 19–34. <https://doi.org/10.1080/10807030903459254>
119. *Flanders W.D., Klein M.* A general, multivariate definition of causal effects in epidemiology // Epidemiology. 2015. V. 26. № 4. P. 481–489. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000286>
120. *Susser M.* Glossary: causality in public health science // J. Epidemiol. Community Health. 2001. V. 55. № 6. P. 376–378. <https://doi.org/10.1136/jech.55.6.376>
121. *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>
122. *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>
123. *Lipton R., Odegaard T.* Causal thinking and causal language in epidemiology: it's in the details // Epidemiol. Perspect. Innov. 2005. V. 29. № 2. Art. 8. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-2-8>
124. *Vineis P., Kriebel D.* Causal models in epidemiology: past inheritance and genetic future // Environ Health. 2006. V. 5. Art. 21. 10 p. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-5-21>
125. *Mangano J.J., Gould J.M., Sternglass E.J. et al.* Infant death and childhood cancer reductions after nuclear plant closings in the United States // Arch. Environ. Health. 2002. V. 57. № 1. P. 23–31. <https://doi.org/10.1080/00039890209602913>
126. *Mangano J.J., Sherman J.D.* Childhood leukaemia near nuclear installations // Eur. J. Cancer Care (Engl.). 2008. V. 17. № 4. P. 416–418. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2008.00948.x>
127. *Fecht S.* What can we do about junk science? // Popular Science. 21.05.2014. <https://www.popularmechanics.com/science/health/a10329/what-can-we-do-about-junk-science-16674140/> (address data 21.08.2019).
128. COMARE (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment). 17th Report. Further consideration of the incidence of cancers around the nuclear installations at Sellafield and Dounreay. Produced by Public Health England for the COMARE, 2016. 190 p.
129. *Яблоков А.В.* Миф о безопасности малых доз радиации: Атомная мифология. М.: Центр экологической политики России, ООО “Проект-Ф”, 2002. 145 с. [*Yablokov A.V.* Myth About the Safety of the Low Doses Radiation. M.: Center for Environmental Policy of Russia, Project-F LLC, 2002. 145 p. (In Russian. Engl. abstr.)]
130. 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 21.08.2019).
131. UNSCEAR 1972. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex H. Radiation carcinogenesis in man. United Nations. New York, 1972. P. 402–447.
132. UNSCEAR 1977. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex G. Radiation carcinogenesis in man. United Nations. New York, 1977. P. 361–423.
133. UNSCEAR 1986. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex C. Biological effects of pre-natal irradiation. United Nations. New York, 1986. P. 263–366.
134. UNSCEAR 1988. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex F. Radiation carcinogenesis in man. United Nations. New York, 1988. P. 405–542.
135. UNSCEAR 1994. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex A. Epidemiological studies of radiation carcinogenesis. United Nations. New York, 1994. P. 11–183.
136. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex G. Biological effects at low radiation doses. United Nations. New York, 2000. P. 73–175.
137. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex I. Epidemiological evaluation of radiation-induced cancer. United Nations. New York, 2000. P. 297–450.
138. UNSCEAR 2013. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Vol. II. Annex B. Effects of radiation exposure of children. United Nations. New York, 2013. P. 1–268.
139. ICRP Publication 90. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus) // Ann. ICRP. 2003. V. 33. № 1–2. P. 5–206. [https://doi.org/10.1016/S0146-6453\(03\)00021-6-ICRP_90.pdf](https://doi.org/10.1016/S0146-6453(03)00021-6-ICRP_90.pdf)
140. *Stewart A., Kneale G.W.* Radiation dose effects in relation to obstetric x-rays and childhood cancers // Lancet. 1970. V. 1. № 7658. P. 1185–1188. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)91782-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)91782-4)
141. *Bithell J.F., Stewart A.M.* Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey // Br. J. Cancer. 1975. V. 31. № 3. P. 271–287. <https://doi.org/10.1038/bjc.1975.62>

142. *Bithell J.F., Stiller C.A.* A new calculation of the carcinogenic risk of obstetric X-raying // *Stat. Med.* 1988. V. 7. № 8. P. 857–864.
<https://doi.org/10.1002/sim.4780070804>
143. *Bithell J.F.* Epidemiological studies of children irradiated *in utero* // *Low Dose Radiation: Biological Bases of Risk Assessment* / Eds K.F. Baverstock, J.W. Stather. London: Taylor and Francis, 1989. P. 77–87.
144. *Bithell J.F.* Statistical issues in assessing the evidence associating obstetric irradiation and childhood malignancy // 1. International conference of Gesellschaft fuer Strahlenschutz e. V. (GSS): New evaluation of radiation hazard; 1. Internationale Konferenz der Gesellschaft fuer Strahlenschutz e.V. (GSS): Neue Bewertung des Strahlenrisikos; Kiel (Germany); 28 Feb. – 1 Mar. 1992 / Eds E. Lengfelder, H. Wendhausen. München, Germany: MMV Medizin Verlag, 1993. P. 53–60.
145. *Mole R.H.* Childhood cancer after prenatal exposure to diagnostic X-ray examinations in Britain // *Br. J. Cancer.* 1990. V. 62. № 1. P. 152–168.
<https://doi.org/10.1038/bjc.1990.249>
146. *Wakeford R.* The risk of childhood cancer from intrauterine and preconceptional exposure to ionizing radiation // *Environ. Health Perspect.* 1995. V. 103. № 11. P. 1018–1025.
147. *Doll R., Wakeford R.* Risk of childhood cancer from fetal irradiation // *Br. J. Radiol.* 1997. V. 70. P. 130–139.
<https://doi.org/10.1259/bjr.70.830.9135438>
148. *Boice J.D., Miller R.W.* Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation // *Teratology.* 1999. V. 59. № 4. P. 227–233.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9926\(199904\)59:4<227::AID-TERA7>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9926(199904)59:4<227::AID-TERA7>3.0.CO;2-E)
149. *Wakeford R., Little M.P.* Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review // *Int. J. Radiat. Biol.* 2003. V. 79. № 5. P. 293–309.
<https://doi.org/10.1080/0955300031000114729>
150. *Schonfeld S.J., Tsareva Y.V., Preston D.L. et al.* Cancer mortality following in utero exposure among offspring of female Mayak worker cohort members // *Radiat. Res.* 2012. V. 178. № 3. P. 160–165.
151. *Schuz J., Deltour I., Krestinina L.Y. et al.* In utero exposure to radiation and haematological malignancies: pooled analysis of Southern Urals cohorts // *Br. J. Cancer.* 2017. V. 116. № 1. P. 126–133.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2016.373>
152. *Court Brown W.M., Doll R., Bradford Hill A.* Incidence of leukaemia after exposure to diagnostic radiation *in utero* // *Br. Med. J.* 1960. V. 2. № 5212. P. 1539–1545.
<https://doi.org/10.1136/bmj.2.5212.1539>
153. *Gilman E.A., Kneale G.W., Knox E.G., Stewart A.M.* Pregnancy X-rays and childhood cancers: effects of exposure age and radiation dose // *J. Radiol. Prot.* 1988. V. 8. № 1. P. 3–8.
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/8/1/301>
154. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. United Nations. New York, 2015. 86 p.
155. *Котеров А.Н., Вайнсон А.А.* Биологические и медицинские эффекты излучения с низкой ЛПЭ для различных диапазонов доз // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2015. Т. 60. №. 3. С. 5–31. [*Koterov A.N., Wainson A.A.* Health effects of low Let radiation for various dose ranges // *Medits. Radiologiya i Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”, Moscow). 2015. V. 60. № 3. P. 5–31. (In Russian. Engl. abstr.)]
156. *Koterov A.N.* Genomic instability at exposure of low dose radiation with low LET. Mythical mechanism of unproved carcinogenic effects // *Int. J. Low Radiat.* 2005. V. 1. № 4. P. 376–451.
<https://doi.org/10.1504/IJLR.2005.007913>
157. *Gouveia-Vigeant T., Tickner J.* Toxic chemicals and childhood cancer: A review of the evidence. A Publication of the Lowell Center for Sustainable Production. University of Massachusetts Lowell. 2003. 54 p.
<http://sustainableproduction.org/downloads/Child%20Canc%20Full%20Report.pdf> (address data 21.08.2019).
158. UNSCEAR 2010. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume I. Annex A. Medical radiation exposures. United Nations. New York, 2010. P. 23–220.
159. *Knox E.G., Stewart A.M., Kneale G.W., Gilman E.A.* Prenatal irradiation and childhood cancer // *J. Radiol. Prot.* 1987. V. 7. № 4. P. 177–189.
<https://doi.org/10.1088/0260-2814/7/4/003>
160. *Gilman E.A., Stewart A.M., Knox E.G., Kneale G.W.* Trends in obstetric radiography, 1939–81 // *J. Radiol. Prot.* 1989. V. 9. № 2. P. 93–101.
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/9/2/002>
161. *Lindsay S., Chaikoff I.L.* The effect of irradiation on the thyroid gland with particular reference to the induction of thyroid neoplasms // *Cancer Res.* 1964. V. 24. № 7. P. 1099–1107.
162. *Scanlon E.F., Sener S.F.* Head and neck neoplasia following irradiation for benign conditions // *Head Neck Surg.* 1981. V. 4. № 2. P. 139–145.
<https://doi.org/10.1002/hed.2890040210>
163. *Adams M.J., Shore R.E., Dozier A. et al.* Thyroid cancer risk 40+ years after irradiation for an enlarged thymus: an update of the Hempelmann cohort // *Radiat. Res.* 2010. V. 174. № 6. P. 753–762.
<https://doi.org/10.1667/RR2181.1>
164. *Modan B.D., Baidatz D., Mart H. et al.* Radiation-induced head and neck tumors // *Lancet.* 1974. V. 1. № 7852. P. 277–279.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)92592-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)92592-6)
165. *Ron E., Modan B.* Benign and malignant thyroid neoplasms after childhood irradiation for tinea capitis // *J. Natl. Cancer Inst.* 1980. V. 65. № 1. P. 7–11.
166. *Ron E., Lubin J.H., Shore R.E. et al.* Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies // *Radiat. Res.* 1995. V. 141. № 3. P. 259–277.
<https://doi.org/10.2307/3579003>
167. *Saenger E.L., Silverman F.N., Sterling T.D., Turner M.E.* Neoplasia following therapeutic irradiation for benign conditions in childhood // *Radiology.* 1960. V. 74. № 6. P. 889–904.
<https://doi.org/10.1148/74.6.889>

168. *Шпаро Л.А., Фокина Т.В., Миримова Т.Д. и др.* Особенности реакции растущего организма на действии ионизирующей радиации. М.: Медгиз, 1960. 180 с. [*Shparo L.A., Fokina T.V., Mirimova T.D. et al.* The Features of the Reaction of a Growing Organism to the Action of Ionizing Radiation. M.: Medgiz, 1960. 180 p. (In Russian)]
169. *Auguste L.J., Sako K.* Radiation and thyroid carcinoma: radiotherapy, head and neck regions, thyroid carcinoma // *Head Neck Surg.* 1985. V. 7. № 3. P. 217–224.
<https://doi.org/10.1002/hed.2890070306>
170. *Kleinerman R.A.* Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children // *Pediatr. Radiol.* 2006. V. 36. Suppl 2. P. 121–125.
<https://doi.org/10.1007/s00247-006-0191-5>
171. *Duffy B.J. Jr., Fitzgerald P.J.* Cancer of the thyroid in children: a report of 28 cases. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1950. V. 10. № 10. P. 1296–1308.
<https://doi.org/10.1210/jcem-10-10-1296>
172. *Simpson C.L., Hempelmann L.H., Fuller L.M.* Neoplasia in children treated with x-rays in infancy for thymic enlargement // *Radiology.* 1955. V. 64. № 6. P. 840.
<https://doi.org/10.1148/64.6.840>
173. *Ng J., Shuryak I.* Minimizing second cancer risk following radiotherapy: current perspectives // *Cancer Management and Research.* 2015. V. 7. e-collection. 11 p.
<https://doi.org/10.2147/CMAR.S47220>
174. *Dracham C.B., Shankar A., Madan R.* Radiation induced secondary malignancies: a review article // *Radiat. Oncol. J.* 2018. V. 36. № 2. P. 85–94.
<https://doi.org/10.3857/roj.2018.00290>
175. *Berrington de Gonzalez A., Curtis R.E., Kry S.F. et al.* Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries // *Lancet Oncol.* 2011. V. 12. № 4. P. 353–360.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70061-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70061-4)
176. *Fraumeni J.F. Jr, Curtis R.E., Edwards B.K., Tucker M.A.* Introduction // *New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973–2000* / Eds R.E. Curtis, D.M. Freedman, E. Ron et al. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006. P. 1–7.
177. *Morton L.M., Onel K., Curtis R.E. et al.* The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book.* 2014. e57–e67.
https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2014.34.e57
178. 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 (address data 21.08.2019).
179. *Beral V., Fraser P., Carpenter L. et al.* Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951–1982 // *Brit. Med. J.* 1988. V. 297. № 6651. P. 757–770.
<https://doi.org/10.1136/bmj.304.6821.220>
180. *Atkinson W.D., Law D.V., Bromley K.J., Inskip H.M.* Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946–97 // *Occup. Environ. Med.* 2004. V. 61. № 7. P. 577–585.
<https://doi.org/10.1136/oem.2003.012443>
181. *Boice J.D. Jr., Cohen S.S., Mumma M.T. et al.* Mortality among mound workers exposed to polonium-210 and other sources of radiation, 1944–1979 // *Radiat. Res.* 2014. V. 181. № 2. P. 208–228.
<https://doi.org/10.1667/RR13395.1>
182. *Deltour I., Tretyakov F., Tsareva Y. et al.* Mortality of populations potentially exposed to ionising radiation, 1953–2010, in the closed city of Ozyorsk, Southern Urals: a descriptive study // *Environ. Health.* 2015. V. 14. № 91. 12 p.
<https://doi.org/10.1186/s12940-015-0078-8>
183. *Weed D.L.* Historical roots of the healthy worker effect // *J. Occup. Med.* 1986. V. 28. № 5. P. 343–347.
184. *Loomis D.P., Wolf S.H.* Mortality of workers at a nuclear materials production plant at Oak Ridge, Tennessee, 1947–1990 // *Am. J. Ind. Med.* 1996. V. 29. № 2. P. 131–141.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199602\)29:2<131::AID-AJIM3>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199602)29:2<131::AID-AJIM3>3.0.CO;2-V)
185. *Hsu W.-L., Preston D.L., Soda M. et al.* The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001 // *Radiat. Res.* 2013. V. 179. № 3. P. 361–382.
<https://doi.org/10.1667/RR2892.1>
186. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П., Уйба В.В.* Риск рака щитовидной железы после воздействия ¹³¹I: объединенный анализ экспериментальных и эпидемиологических данных за семь десятилетий. Сообщение I. Актуальность проблемы и постановка задач для цикла исследований // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2016. Т. 61. № 6. С. 25–49. [*Koterov A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P., Uyba V.V.* Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I: combined analysis of experimental and epidemiological data over seven decades. Part 1. Actual problems and statement of tasks for series of researches // *Medit. Radiologia i Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”, Moscow). 2016. V. 61. № 6. P. 25–49. (In Russian. Engl. abstr.)]
https://doi.org/10.12737/article_59b10998808b74.63554924
187. *Berrington A., Darby S.C., Weiss S.A., Doll R.* 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897–1997 // *Br. J. Radiol.* 2001. V. 74. № 882. P. 507–519.
<https://doi.org/10.1259/bjr.74.882.740507>
188. *Mohan A.K., Hauptmann M., Linet M.S. et al.* Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States // *J. Natl. Cancer Inst.* 2002. V. 94. № 12. P. 943–948.
<https://doi.org/10.1093/jnci/94.12.943>
189. *Inkret W.C., Meinhold C.B., Taschner J.C.* Protection standards: radiation and risk – a hard look at the data // *Los Alamos Sci.* 1995. V. 23. P. 117–124.
190. 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.
191. Mohan A.K., Hauptmann M., Freedman D.M. et al. Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States // *Int. J. Cancer*. 2003. V. 103. № 2. P. 259–267. <https://doi.org/10.1002/ijc.10811>
192. 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>
193. 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.
194. Hill A.B. The clinical trial // *Br. Med. Bull.* 1951. V. 7. № 4. P. 278–282. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a073919>

Hill's Criteria “Experiment”. Counterfactual Approach in Non-Radiation and Radiation Sciences

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

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

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

The review formalizes, refines and extends the theoretical and practical aspects of the use of counterfactual concepts in non-radiation and radiation sciences. The essence of Hill's causality criteria (Hill A.B., 1965) “Experiment”, which is based on the “on contrary” approach and for epidemiology is the “natural experiment” is examined. It consists in observing the effect, the desired cause of which either decreases the intensity or is completely eliminated, regardless of the researcher (as opposed to controlled experiments in biology and medicine). This approach is called “counterfactual” in philosophy (“counterfactual” is “contrary-the-fact”). Hill called this methodology “the strongest support for the causality hypothesis”. The philosophical meaning and history of counterfactual concept in the humanitarian disciplines (D. Hume, J. Newman, D. Lewis and others) are described. Data on the use of the counterfactual approach in epidemiology are presented (development of a special theory and methodology from 1980–1990s; S. Greenland, G. Maldonado and K.J. Rothman). A frequent replacement of the term “counterfactual” with surrogate and verbose explanations (Western and domestic authors; some international organizations) such as “Reversibility”, “Stop/recovery studies”, “Prevention”, “Manipulation”, “Reversibility” etc. It is concluded that it is advisable to replace these “artisanal” construction with the only unified term “counterfactual”. The concepts of “counterfactual ideal” and “counterfactual contrast” are considered. In essence, these are synonyms, but there are differences in the practice of their application. The “counterfactual ideal” justifies the ideal control group when an individual or group of people exposed is compared with the same individual or the same group, but without exposure. Moreover – at the same time. Such an approach is actually impossible, therefore, substitution with real comparison groups is used, that is, controls (“contrasts”) imitating the “ideal”. In this regard, the dualism of the term “counterfactual” can be observed: this is both a synonym for control or a comparison group (in experimental sciences), and a methodological approach based on eliminating the effect and then observing the effect (mainly in descriptive disciplines). In addition to examples of a counterfactual approach in general epidemiology, a number of relevant facts and scenarios from radiation epidemiology are considered. They are mainly associated with a decrease in carcinogenic effects with a decrease in the level of radiation exposure for one or another contingent (decrease in diagnostic and therapeutic doses, stiffening of radiation safety standards, etc.). These are groups of pregnant women irradiated *in utero* during fluoroscopy in the 1940–1960s, and children who underwent radiotherapy for noncancer pathologies in the 1920s – 1950s, and nuclear workers, radiologists, and some other contingents.

Keywords: causality criteria “Experiment”, counterfactual ideal, counterfactual approach in radiation epidemiology, exposure of children and *in utero*