

СОДЕРЖАНИЕ

Том 62, номер 4, 2022

Методология научного поиска

Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 4, часть 2: Иерархия критериев, их критика и иные методы установления причинности

А. Н. Котеров, Л. Н. Ушенкова

339

Радиационная цитогенетика

Контрольные уровни FISH-регистрируемых транслокаций: Обзор литературы

Е. Е. Ломоносова, В. Ю. Нугис, В. А. Никитина, М. Г. Козлова

399

Исследование частоты инверсий и комплексных транслокаций в Т-лимфоцитах у облученных жителей Южного Урала

А. В. Возилова, Я. В. Кривошапова

408

Модификация радиационных эффектов

Экспериментальное исследование эффективности сочетанного применения нафазолина и филграстима при комбинированном радиационном поражении

Д. Б. Пономарев, Д. В. Ремизов, А. Ю. Кондаков, И. С. Драчёв, П. В. Тихомиров, В. С. Кудряшов

416

Радиоэкология

Оценка экологического риска для биоты залива степового Карского моря при гипотетическом аварийном загрязнении

А. И. Крышев, Т. Г. Сазыкина, М. Н. Каткова, И. И. Крышев, А. А. Бурякова, Н. Н. Павлова

424

Радионуклиды

Содержание тория в растениях: Обзор мировых данных

С. В. Фесенко, Е. С. Емлютина

434

Рецензии

Видные отечественные ученые в области радиобиологии, радиационной медицины и безопасности (Биобиблиографический справочник) / Под общей редакцией Л.А. Ильина, А.С. Самойлова, И.Б. Ушакова. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. 616 с.

Е. Ю. Москалева

446

Хроника

Евгению Александровичу Красавину – 80 лет

447

Contents

Vol. 62, No. 4, 2022

Methodology of Scientific Research

Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 4, Part 2: Hierarchy of Criteria, Their Criticism and Other Methods for Causation Establishing

A. N. Koterov, L. N. Ushenkova

339

Radiation Cytogenetics

Control Levels of FISH-Registered Translocations: Literature Review

E. E. Lomonosova, V. Yu. Nugis, V. A. Nikitina, M. G. Kozlova

399

Investigation of the Frequency of Inversions and Complex Translocations in T-Lymphocytes in Irradiated Residents of the Southern Urals

A. V. Vozilova, Ya. V. Krivoshchapova

408

Modification of Radiation Effects

Experimental Study of the Effectiveness of the Naphazoline and Co-Administration of Filgrastim in Combined Radiation Injury

D. B. Ponomarev, D. V. Remizov, A. Yu. Kondakov, I. S. Drachyov, P. V. Tikhomirov, V. S. Kudryashov

416

Radioecology

Assessment of Ecological Risk to Biota of the Stepovogo Bay of the Kara Sea after the Hypothetical Accidental Contamination

A. I. Kryshev, T. G. Sazykina, M. N. Katkova, I. I. Kryshev, A. A. Buryakova, N. N. Pavlova

424

Radionuclides

Thorium Concentration in Plants: A Review of World Data

S. V. Fesenko, E. S. Emlyutina

434

Reviews

Prominent Russian Scientists in the Field of Radiobiology, Radiation Medicine and Safety (Bibliographic Reference) / Under the General Editorship of L.A. Ilyin, A.S. Samoilov, I.B. Ushakov. M.: State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia, 2021. 616 p.

E. Yu. Moskaleva

446

Chronicle

Evgeny Aleksandrovich Krasavin is 80 Old

447

**МЕТОДОЛОГИЯ
НАУЧНОГО ПОИСКА**

УДК 167:61:573.01:616.036.22

**КРИТЕРИИ ПРИЧИННОСТИ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
ДИСЦИПЛИНАХ: ИСТОРИЯ, СУЩНОСТЬ И РАДИАЦИОННЫЙ АСПЕКТ.
СООБЩЕНИЕ 4, ЧАСТЬ 2: ИЕРАРХИЯ КРИТЕРИЕВ, ИХ КРИТИКА
И ИНЫЕ МЕТОДЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ПРИЧИННОСТИ[#]**© 2022 г. А. Н. Котеров^{1,*}, Л. Н. Ушенкова¹¹ ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия*E-mail: govorilga@inbox.ru

Поступила в редакцию 12.05.2021 г.

После доработки 10.09.2021 г.

Принята к публикации 22.12.2021 г.

В части 2 сообщения 4 рассмотрены три темы. Во-первых – попытки систематизации, взвешивания и построения иерархии (“рангов”) для критериев причинности. Использовались две методологии: обращение к конкретным разработкам различных исследователей и оценка путем определения частоты встречаемости того или иного критерия в тех работах, в которых они использовались как способ установления каузальности эффектов. Если не считать априорно лидирующего критерия “Временная зависимость”, на первые два места следует поставить “Силу связи” и “Постоянство ассоциации” (последовательность их может быть и обратной), т.е. индуктивные пункты. Третье место занимает “Эксперимент контрафактический” (“природный эксперимент”), который, однако, доступен в эпидемиологии и в экологии достаточно редко. При его отсутствии на третье место выходит вновь индуктивный критерий “Биологический градиент” (зависимость “доза–эффект”). В областях экологии и экотоксикологии, где редко доступны экспериментальные или наблюдательные исследования на людях, ранги критериев специфичны и на первом месте находится “Биологическое правдоподобие”.

Во-вторых, представлена критика каузального подхода в наблюдательных дисциплинах, основанного на критериях причинности, начиная от отсутствия доказательности самого индуктивного метода. Указывается на “мозаичность”, мультидисциплинарность и субъективизм критериев, равно как и их неабсолютность (“обременены оговорками и исключениями”). Отмечается, однако, что подобные вопросы можно поставить почти перед любыми подходами в области естественнонаучных дисциплин. Существует мнение, что критерии причинности, как бы “подтверждающие эффекты”, надо оставить только для принятия решений в области здравоохранения, а не для строгой доказательности в области “чистой науки” с ее фальсификацией гипотез. Вряд ли этот подход может быть принят для эпидемиологии.

В-третьих, рассмотрены модели оценки причинности эффектов в эпидемиологии вне каузальных критериев. Самой известной является модель достаточной компонентной причины K.J. Rothman (“пирог причинности”), подразумевающая детерминизм эпидемиологических эффектов, в отличие от позиции практической эпидемиологии и здравоохранения, в которой причинность определяется как вероятностная. Второй моделью называется контрафактическая или “модель потенциальных исходов”, третьей – направленные ациклические графы или причинные диаграммы (DAG), а четвертой – модель структурных уравнений. Еще обнаружен подход C.V. Phillips, заключающийся в количественной оценке ошибок (неопределенностей) на всех этапах эпидемиологического исследования с моделированием методом Монте-Карло. Сделан вывод, что названные модели оказываются или качественными и иллюстративными, или представляют из себя лишь графический либо математический аппарат, служащий все тому же исходному подходу, основанному на причинных критериях.

Ключевые слова: критерии причинности, критерии A.V. Hill, модель достаточной компонентной причины, контрафактическая модель, модель направленных ациклических графов, модель структурных уравнений, эпидемиология

DOI: 10.31857/S0869803122040051

Цикл наших сообщений (всего четыре; два в нескольких частях), вместе с сопутствующими

статьями-преамбулами (всего пять), посвящен истории появления, разработке, использованию, актуальности и ограничениям критериев причинности в наблюдательных дисциплинах [1–10].

[#] Публикуется в авторской редакции.

Наиболее известны девять руководящих принципов (“viewpoints”) Хилла (A.V. Hill) [11], восемь из которых этот авторитетный английский статистик в области медицины только собрал воедино, взяв у других авторов [2]. Тем не менее теперь критерии причинности в эпидемиологии разных направлений называются почти всегда “критериями Хилла” или “руководящими принципами Хилла” [2, 3, 5–8, 10].

Рассмотрев общие модели и определения причинности в философии, медицине и эпидемиологии [1], равно как и все причинные критерии Хилла по отдельности [3–9], ранее в историческом обзоре [2] мы изложили истоки их появления в эпидемиологии, перечислив истинных пионеров – авторов “до Хилла”. Но и “после Хилла” рядом авторов и организаций продолжались попытки совершенствования или модификации методов оценки причинности ассоциаций и эффектов в медико-биологических дисциплинах. Этой теме была посвящена часть 1 настоящего Сообщения 4, самым важным в которой являются принципы оценки индивидуальной причинности в профессиональной медицине и оценка каузальных эффектов в экологических дисциплинах. Все из них имеют отношение к критериям Хилла [10].

В части 2 Сообщения 4 рассмотрены оставшиеся пока без подробного освещения следующие проблемы:

1. Попытки выработать градации значимости тех или иных критериев, определить их весовую, равно как выполнить их ранговую рубрификацию с позиции научной философии (концептуально) или в плане специальных отражений доказательности.

2. Критика методов оценки причинности, основанных на критериях и руководящих принципах, равно как вопрос о том, насколько она обоснована и, главное, конструктивна в практическом плане.

3. Другие методологии оценки причинности, основанные не на критериях (“руководящих принципах”, “пунктах” и т.д.), а на иных моделях (“causal graph” и пр.) [12–27]. В нашу задачу не входит особенно подробное рассмотрение этих, как правило, статистических, математических, вероятностных и графических подходов, которые, судя по всему, применяются нечасто. Но ознакомиться с ними – целесообразно.

Частью 3 настоящего Сообщения 4 запланировано закончить наш цикл, посвятив его (часть) широте использования критериев Хилла в той или иной форме в разных дисциплинах и разными международными и имеющими международный авторитет организациями, разрабатывающими рекомендации по “Весу свидетельств” – Weight of Evidence (WoE) [28]. Организации, оценивающими риски и принимающими реше-

ния в области здравоохранения и безопасности населения, включая радиационные сферы. Этот момент несколько затрагивался нами ранее [1, 2, 6, 9, 10], но особенно – в части 1 Сообщения 4, где были приведены данные по использованию критериев и постулатов причинности в экологии биоты, экоэпидемиологии и экотоксикологии [10].

ГРАДАЦИИ, ИЕРАРХИИ И ВЗВЕШИВАНИЕ КРИТЕРИЕВ ПРИЧИННОСТИ

Классический список критериев Хилла из его основополагающей работы 1965 г. [11], который неоднократно приводился нами ранее [2, 8–10], следующий (понадобится далее):

- 1) сила связи (Strength of the association);
- 2) постоянство ассоциации (Consistency of the association);
- 3) специфичность ассоциации (Specificity of the association);
- 4) временная зависимость (Temporality);
- 5) биологический градиент (Biological gradient) или зависимость “доза – эффект”;
- 6) биологическое правдоподобие (Biological plausibility);
- 7) согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями (Coherence);
- 8) эксперимент (Experiment);
- 9) аналогия (Analogy).

Восемь из девяти “критериев” – не правила и не алгоритмы установления причинности

Для термина “критерий” на русском и английском языках находится много определений, среди которых, помимо “мерила оценки, суждения” (словарь С.И. Ожегова и Н.Ю. Шведовой от 1992 г.), есть и “правило принятия решения по оценке чего-либо” (decision rule) [29]. То есть подразумевается жесткий принцип, основа для суждения, которое делает последнее как бы стопроцентным. Но почти все критерии Хилла таковыми не являются, о чем нами не раз упоминалось ранее [3, 5, 6, 8]. Заметим, что большинство предшественников A.V. Hill, за исключением Lilienfeld A.M., 1959 [30], не использовали термин “критерии” вплоть до 1963–1964 гг. (Сообщение Главного врача (Surgeon General) США о последствиях курения от 1964 г. [31] и соответствующий его драфт о каузации Stallones R.A., 1963 [32]). Список терминов для причинных подходов-пунктов “до Хилла” приводился нами ранее [2]: это и “меры предосторожности” (precautions), и “характеристики”, и “факторы”, и “указатели” (guideposts), и “руководящие принципы” (guidelines), и “пункты” (points). В одном случае, правда, имелось на-

именование “постулаты” (Wynder E.L., 1956; Wynder E.L., Day E., 1961; см. в [2]).

Сам А.В. Hill использовал термин “точки зрения” или “положения” (“viewpoints”), приведя рассуждения [11], которые затем цитировались аутентично много раз [13, 15, 33–40], не говоря уже о просто упоминаниях:

“Есть девять разных положений (viewpoints), все из которых следует изучить применительно к ассоциации, прежде чем вводить причинность. То, во что я не верю, – и это установлено, – так это то, что мы можем с пользой применить некоторые жесткие и оперативные (hard-and-fast) правила доказательности, обязанные соблюдаться, если мы определяем причину эффекта. Ни одна из моих девяти точек зрения не может дать неоспоримые доказательства “за” или “против” гипотезы причинно-следственной связи, и ни одна из них не может требоваться в качестве *sine qua non* [обязательного условия]. То, что они могут в большей или меньшей степени делать, так это помочь нам решить основной вопрос – есть ли другой способ объяснить множество фактов, находящихся в нашем распоряжении, имеется ли какой-либо другой равнозначный или более вероятный ответ, чем причина и следствие?”¹ (список примечаний идет после основного текста).

Как сам А.В. Hill (нередко “вольный художник” [2]²), так и его цитирующие, не заметили за лет 50 ошибки, ибо один пункт – “Временная зависимость”, понятно, является истинным критерием (это отмечалось еще Д. Юмом и Дж. Миллем [5]). Его нарушение (фальсификация) сразу отменяет причинность, и никакие иные руководящие принципы уже не нужны [5, 40–44]³. К сожалению, что рассматривалось нами ранее [5], не все столь просто: в эпидемиологии и экологии, в реконструктивных дисциплинах (история, археология палеонтология и пр.) и даже в обыденной жизни порой затруднительно установить временной порядок.

Рассуждения о том, что руководящие принципы Хилла не могут использоваться в качестве строго количественного контрольного списка (checklist), а скорее применяются для определения WoE (веса свидетельств) или силы доказательств применительно к заключению о причинно-следственной связи [45], встречаются практически в каждой публикации на тему (например, [13, 24, 33, 34, 44, 46–60]). Более того, если бы критерии были действительно *контрольным списком* “критериев”, то дело в плане доказательности эффектов обстояло бы плохо. В Weed D.L., 2004 [50] сказано, что если для отклонения причинной гипотезы требуется несоблюдение какого-либо единственного критерия, любого из списка, то “аксиоматично”, что чем больше критериев, тем менее вероятно, что вывод можно будет сделать.

Значимость методологии, основанной на причинных критериях

Если критерии Хилла – это не “критерии”, то как можно судить о том, насколько они близки к последним? Можно ли заявлять при их применении о достаточном уровне дизайна исследования? Ответить на данный вопрос, понятно, затруднительно, но уместно привести цитаты из весомых источников, на которые можно опереться при необходимости:

- “Эти критерии предлагают полезный способ оценки доступной информации” (U.S. Environmental Protection Agency – USEPA; 1998) [61]⁴.

- “Твердый консенсус среди эпидемиологов заключается в том, что выводы о причинно-следственной связи не следует делать... до тех пор, пока не будет рассмотрен ряд критериев” (в судах США; 2004) [62]⁵.

- “Критерии Хилла регулярно цитируются как авторитетные положения (authoritative statements) надлежащего метода оценки совокупности этиологических доказательств” (исходно (2004) [63], затем (2009) [64])⁶.

- “Критерии Бредфорда Хилла являются наилучшими из доступных критериев для причинного вывода”. “...критерии Бредфорда Хилла... по-прежнему наиболее значимые критерии, которые следует использовать при установлении причинно-следственной связи”. “...критерии Бредфорда Хилла все еще остаются ключевыми компонентами причинно-следственной связи” (2009) [55]⁷.

- “Мы считаем, что рекомендации Бредфорда Хилла представляют собой полезный инструмент в их нынешнем виде” (2009) [37]⁸.

- “Предложены различные модификации этого списка, и многие из элементов остаются краеугольными камнями суждения о том, действительно ли воздействие вызывает заболевание, или является ли вмешательство эффективным для предотвращения или терапии патологии” (2011) [56]⁹.

- “Еще одна выгода использования критериев Хилла заключалась в том, что они обеспечивали основу, в рамках которой можно было бы предусмотреть возможность получения неполных наборов данных и отсутствующей информации” (2011) [38]¹⁰.

- “Руководящие принципы, предложенные Бредфордом Хиллом, часто используются для оценки уверенности (confidence) в том, что фактор риска (например, радиационное воздействие) может привести к увеличению числа случаев заболеваний среди населения (например, раком)” (НКДАР-2012) [65]¹¹.

- “Критерии Бредфорда Хилла остаются одной из наиболее цитируемых концепций при ис-

следованиях в области здравоохранения и до сих пор служат надежными инструментами для содействия установлению причинности” (2015) [66]¹².

- “...они выдержали испытание временем как ценный способ оценки силы причинного следствия, когда наличие ассоциации продемонстрировано” (2019) [60]¹³.

- “Несмотря на возобновившийся в последние несколько лет интерес к другим моделям причинности..., руководящие принципы Хилла остаются краеугольным камнем причинно-следственной связи для практического эпидемиолога и эксперта по политике здравоохранения” (2019) [27]¹⁴.

- “Несмотря на быстрое развитие теоретической эпидемиологии, они [критерии Хилла] остаются, по крайней мере, ориентиром для причинно-следственного мышления в наблюдательных комитетах (review committees) и для лиц, принимающих решения” (2019) [67]¹⁵.

Многие авторы не считают возможным вводить градации, иерархии, вес и ранги для отдельных критериев причинности

Известный историк эпидемиологии и доказательной медицины (ЕВМ), в частности причинных критериев, А. Morabia в главе пособия по эпидемиологии от 2014 г. приписал этот подход самому А.В. Hill: “Хилл также подчеркнул, что бессмысленно объединять критерии по баллам (scores), поскольку ассоциация не будет с большей вероятностью причинной, если она соответствует большему числу критериев” [68]¹⁶ (возможно, спутано с вышеприведенными высказываниями из Weed D.L., 2004 [50]). Мы не обнаружили ничего подобного ни в каких публикациях А.В. Hill, хотя его выдержавшие 12 изданий “Principles of Medical Statistics” (1937–1991) нам доступны только в 6 издании (1955), в переводе 1958 г. [69], когда еще никаких “критериев Хилла” не имелось [2]. Однако К.В. Goodman и С.В. Phillips (постоянные авторы статей о каузальности в разных энциклопедиях [18, 55]) отмечали [18], что А.В. Hill не предложил никакой иерархии значимости критериев и ничего не менял в своих “viewpoints” в четырех изданиях “Principles of Medical Statistics” с 1971 по 1991 г.¹⁷ (А.В. Hill умер в 1991 г. [2]).

Правильнее, судя по источникам, второе утверждение — А.В. Hill был, как всегда [11, 70], осторожен.

Согласно Susser M., 1986a [41], который допускает некоторую иерархию, тем не менее критерии суждения почти всегда должны использоваться совместно, как взаимодополняющие. Сходные рассуждения, что значимость одних критериев не умаляет значимости других, и что необходим не-

кий их баланс, имеется и у иных авторов [24, 57, 71–75].

Градации критериев Хилла

Есть ряд работ, в которых предложена градация или рубрификация критериев причинности по какому-либо принципу или признаку, но все они разные. И все остались как бы втуне — не встретилось ни одного обзора, монографии или пособия, где бы это обсуждалось в целом (а не как конкретная схема автора). Систематизация данного материала нелегко поддается логике, поэтому последовательность изложения далее — по нашим соображениям.

Индуктивные и дедуктивные критерии

Такое подразделение есть в Weed D.L., 1988 [76], причем поддержка дедуктивной гипотезы тем или иным критерием зависит от того, какой тип причинности рассматривается, моно, компонентная (подробнее см. в [1]) или мультистадийная.

Непосредственно (direct) дедуктивные критерии: — “Постоянство ассоциации” и “Временная зависимость” (при моно причине), “Временная зависимость” (при компонентной причине), “Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Временная зависимость”, “Эксперимент контрафактический” (“Preventability” [76]) и “Биологический градиент” (при мультистадийной причинности).

Недедуктивные, пока не изменена гипотеза (not deducible unless hypothesis is altered): “Эксперимент контрафактический”, “Сила ассоциации”, “Специфичность” и “Биологический градиент” (при моно причине), “Постоянство ассоциации”, “Эксперимент контрафактический”, “Сила ассоциации”, “Специфичность” и “Биологический градиент” (при компонентной причине).

Недедуктивные в принципе (not deducible): “Правдоподобие” [биологическое], “Согласованность” с текущими фактами и теоретическими знаниями и “Аналогия” (при моно и компонентной причинах), “Специфичность”, “Правдоподобие”, “Согласованность” с текущими фактами и теоретическими знаниями и “Аналогия” (при мультистадийной причинности).

Логика отнесения того или иного критерия к дедуктивным подразделам в [76], как видим, зависит от типа причинности.

В публикации Vineis P., 1991 [71] указывается, что критерии по списку Хилла № 1–3, 7–9 попадают в категории исчисляющей (enumerative) индукции, элиминативной (eliminative) индукции, дедукции и аналогии, причем все эти категории необходимы для оценки причинно-следственной связи. Пункты же № 4–6 относятся к механисти-

ческой теории. Согласно [71], среди критериев не существует иерархии, хотя дедуктивный тип дизайна исследования является предварительным для любой оценки.

Исчисляющая индукция – это верификационная часть эпидемиологических рассуждений, которая заключается в сборе и подсчете положительных примеров связи между воздействием и эффектом.

Элиминативная индукция – устранение альтернативных объяснений (т.е. случайностей, конфандеров и смещений – bias).

Суть *дедукции* и аналогии понятны [71]; первая применительно к критериям Хилла рассмотрена нами ранее [10].

В названной работе Vineis P., 1991 [71] автор, за малым исключением, избежал отнесения тех или иных критериев к конкретным типам разобранных им индукций и дедукций. По всей видимости потому, что многие критерии подпадают под несколько категорий, в зависимости от типа причинности [76], что и было рассмотрено здесь выше.

По признакам причинно-следственной связи, по типам доказательств, по источникам информации и по качеству доказательств

Авторы из USEPA в работе [77] и монографии [23] полагают, что различные критерии подпадают под указанные признаки или сочетают несколько таковых. Например, “Временная зависимость” подпадает под сочетание признаков: хотя хронологическая последовательность лучше всего анализируется в аспекте событий, поскольку причина всегда происходит до эффекта, для определения события требуется некоторая информация или предположения. “Сила ассоциации” относится к качеству доказательств, а “Эксперимент” служит источником информации. По подобным градациям в [23, 77] разнесены специфичные критерии причинности для экологии и экоэпидемиологии (о последних см. в [10]).

Сходные рассуждения приведены в [78]: только критерии “Сила связи”, “Временная зависимость” и “Биологический градиент” могут оцениваться на основе *данного конкретного исследования* без использования других источников. Прочие критерии Хилла связаны с дополнительной информацией.

Зависящие от статистической ассоциации и от биологической логики

Такие две категории упомянуты в Feinstein A.R., 1979a; 1979b [79, 80] для приведенных там пяти критериев (порядок как в оригинале): “Постоянство ассоциации”, “Сила ассоциации”, “Специфичность ассоциации”, “Временная зависимость”

и “Согласованность с известными фактами природной истории и биологии заболевания” (последний пункт как в Hill A.B., 1965 [11]). Три первых пункта “зависят от входных и выходных данных черного ящика, который называется “статистическими ассоциациями”, а “Временная зависимость” и “Согласованность” “зависят от “биологической логики” – “другого черного ящика” [80].

В главе по крайней мере двух изданий (2006 г. и 2018 г.) пособия по эпидемиологии рака S.N. Goodman и J.M. Samet также делили критерии Хилла на относящиеся к “прогнозируемым” (associational) – определяются экспериментально из изменений в вероятности возникновения патологии и “объяснительным” (explanatory) – основанным на предложенном механизме [81].

Вероятностные и генеративные критерии

В Thygesen L.C. et al. [82] критерии делятся согласно вероятностным закономерностям (probabilistic regularity) [83] и генеративному (порождающему) взгляду на причинность (generative view of causality) [84].

Вероятностные (“объект следует за причиной”): “Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Специфичность”, “Биологический градиент” и “Эксперимент”, причем последний понимается в широком смысле, не только как контрафактический (подробнее о типах эксперимента в критериях причинности см. в [7, 9]). Эти пункты “касаются наблюдаемых ассоциаций и, следовательно, связаны в первую очередь с вероятностной закономерностью причинности”.

Генеративные (“причина порождает объект”): “Биологическое правдоподобие”, “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями” и “Аналогия”. Данные пункты в первую очередь связаны с объяснительной силой сети взаимосвязанных ассоциаций и, следовательно, с генеративным взглядом на причинность [82]. Причинная связь здесь является частным случаем, выводимым из общих биологических законов, а не отношением, вызванным повторными наблюдениями (“...instance of more general laws of nature”) [85].

Критерий “Временная зависимость” не подпадает под указанные принципы, но играет центральную роль в определении направления эффекта [82].

Возникает сомнение относительно отнесения пункта “Эксперимент” в вероятностную категорию; возможно поэтому он просто выпущен при цитировании публикации [82] в пособии [86].

Вероятностные и механистические критерии

Смысл двух рубрик из Russo F., Williamson J., 2007 [87] похож на предыдущую градацию, однако полного совпадения входящих критериев не наблюдается.

Вероятностные соображения (probabilistic considerations): “Сила ассоциации”, “Постоянство ассоциации”, “Биологический градиент” и “Эксперимент” (во всех смыслах).

Механистические соображения (mechanistic considerations): “Временная зависимость” “Биологическое (в оригинале – теоретическое) правдоподобие”, “Согласованность с другими знаниями”, вновь “Эксперимент” (во всех смыслах) и “Аналогия”.

Особняком стоит “Специфичность”, которую в [87] вовсе отбрасывают как проблематичную (что не совсем обоснованно – см. в [8]).

Прямые, механистические и “параллельные” критерии

Эта градация предложена авторитетом в области ЕВМ J. Nowick и соавт. в 2009 г. [37] как развитие положений из [87] (далее порядок критериев соответствует оригиналу). Воспроизведены в [38].

Прямые (direct) доказательства: “Эксперимент”, “Сила связи” и “Временная зависимость” [37].

Механистические (mechanistic) доказательства: “Биологический градиент” и “Биологическое правдоподобие” [37] (подробно обсуждены в последующей работе Nowick J. et al., 2010 [88]).

“Параллельные” (parallel) доказательства: “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями”, “Постоянство ассоциации” и “Аналогия”. “Параллельные доказательства” – это которые подтверждают причинную гипотезу в соответствующих исследованиях, имеющих сходные результаты. Критерий “Специфичность” исключен вообще [37].

Подтверждающие причинность, отрицающие причинность и прочие

Эта градация для критериев в экологии и эпидемиологии была предложена в Fox G.A., 1991 [89], и затем развита в USEPA-1998 [61].

Строго подтверждающие причинность (strongly affirming causality): “Сила связи”, “Прогностическая эффективность (predictive performance)¹⁸”, “Биологический градиент” (stressor-response relationship) и “Постоянство ассоциации” [61, 89].

Последующие две градации обнаружены только в USEPA-1998 [61].

Обеспечивающие основу для отказа от причинности (providing a basis for rejecting causality): несоответствие критериям “Постоянство ассоциации” (Inconsistency in association), “Временная зависимость” (Temporal incompatibility) и “Согласованности с фактами” (Factual implausibility).

Другие уместные критерии (other relevant criteria): “Специфичность ассоциации” и “Теоретическое и биологическое правдоподобие”.

Логика отнесения к первой категории пункта “Прогностическая эффективность” не совсем понятна.

Концептуальные, конформационные, операционные и априорные

Эта философская рубрикация, причем для всех заболеваний, как инфекционных, так и хронических, предложена в Lower G.M., Kanarek M.S., 1983 [46].

Концептуальные (conceptual):

1. Причины заболевания. Возникновение заболевания связано с наличием или с воздействием реальных причинных агентов, переносчиков возбудителей или культурных особенностей, устанавливающих наличие опасности и риска. [“Ассоциация”¹⁹.]

2. Причины заболеваемости. Заболеваемость связана с культурно-средовыми детерминантами риска, определяющими степень воздействия и/или долю воздействия. [“Ассоциация”.]

3. Причины заболеваемости. Заболеваемость связана с культурно-средовыми детерминантами восприимчивости и хозяином, определяющими степень восприимчивости и/или восприимчивую фракцию.

4. Причины симптоматологии заболевания. Экспериментальное воздействие возбудителей болезни связано с возникновением симптоматики конкретного заболевания, включающего механизмы, относящиеся, если не идентичные, к тем, которые вовлечены в заболевание человека. [“Эксперимент”; на животных.]

Конформационные (conformational). Характеристики ассоциации на предмет причинности:

1. Постоянство (различные методологии, различная географическая локализация или ситуации воздействия).

2. Сила связи.

3. Согласованность с природной историей болезни и с биологическими механизмами.

4. Необходимость (Necessity): требует выполнения операционных критериев по предотвращению.

Операционные (operational). Все — в рамках “Эксперимент контрафактический” по предотвращению.

Априорные (a priori). То есть информация, которая уже имелаась до развития патологии (индуктивный подход). Входят в “Биологическое правдоподобие” и в экспериментальные подтверждения *in vitro*, в опытах на животных и на прочих модельных системах.

Ранги критериев по понятиям разных авторов и по частоте использования

Это, так сказать, “стихийный” показатель весомости критериев, основанный на никак не подкрепленных, но — мнениях отдельных исследователей и организаций. Как полагал D.L. Weed в 2000 г. [90], “выбор критериев — более вопрос общепринятой практики, чем теоретической строгости”. “Больше вопрос персонального предпочтения, чем тщательного исследования”²⁰.

Согласно M. Susser (1986) [41], критерии “нелегко (do not readily) формируют иерархию, хотя некоторые из них более сильны (forceful), чем другие”.

Кроме того, различные исследователи могут по-разному интерпретировать один и тот же критерий, как это было, например, с тремя определениями пункта “Постоянство ассоциации” при установлении связи между употреблением алкоголя и раком молочной железы [81].

Тем не менее попытки оценить важность тех или иных критериев имеются.

1. Научно-исследовательский совет США (National Research Council U.S.), в который входит АН США, в 1989 г. применительно к роли диеты при хронических патологиях использовал шесть критериев: “Силу связи”, “Постоянство ассоциации”, “Специфичность”, “Временную зависимость”, “Биологический градиент” и “Биологическое правдоподобие”. Всем критериям придавался равный вес, кроме — “Биологического правдоподобия”, получившего сниженную значимость, поскольку оно “зависит от субъективной интерпретации” [92] (цитировано по [93]).

2. В работе G.A. Fox от 1991 г. [89], по приложению принципов причинности в экологию и экоэпидемиологию, только три критерия Хилла называются как строго подтверждающие (affirm) каузальность: “Сила связи”, “Постоянство ассоциации”, “Прогностическая эффективность” (“Predictive performance”); это критерий M. Susser, а не Хилла; см. прим. 18) и “Биологический градиент”.

3. В пособии по эпидемиологии R.H. Fletcher и соавт., в 3-м издании от 1996 г. (перевод 1998 г.) [94] и в 4-м издании от 2005 г. [95], как основные названы критерии “Временная зависимость”,

“Сила связи”, “Постоянство ассоциации”, “Биологический градиент” и “Эксперимент контрафактический”. К дополнительным отнесены “Биологическое правдоподобие” и “Аналогия”.

4. В работах авторитета Weed D.L., 2000–2005 [50, 90, 96, 97] сказано, что в эпидемиологии рака наиболее важны для оценки причинной ассоциации “Сила связи”, “Постоянство ассоциации”, “Биологический градиент” и “Биологическое правдоподобие”.

5. В USEPA-2005 [45] как особо важные расцениваются четыре критерия: “Сила связи”, “Постоянство ассоциации”, “Биологическое правдоподобие” и “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями (Coherence)”. Два других — “Временная зависимость” и “Биологический градиент” — также рассматриваются как актуальные, но упоминаются после.

6. В пособии ВОЗ по эпидемиологии Bonita R., 2006 [98] указано, что наибольший вес может быть придан “Биологическому правдоподобию”, “Постоянству ассоциации” и “Биологическому градиенту”.

7. В популярном пособии по эпидемиологии Gordis L., 2014 [39] к “главным” (“major”) отнесены критерии “Временная зависимость”, “Биологическое правдоподобие”, “Постоянство ассоциации” и “Альтернативные объяснения” (последнее — не критерий Хилла; подробно см. в [10]). К “прочим” (“other”) причислены “Биологический градиент”, “Сила связи” и “Эксперимент контрафактический”. Как указывал L. Gordis, данная градация²¹ была разработана еще в 1986 г. комиссией Минздрава США для оценки эффекта предродовых мероприятий, каковые критерии были опубликованы в Gordis L. et al., 1990 [99] и, затем, переиздавались в соответствующем пособии по эпидемиологии [39]. Этот достаточно странный список (“Сила связи” почему-то второстепенна) вошел (вероятно, из пособий L. Gordis) и в российский учебник Власов В.В., 2006 [44].

8. В пособии по эпидемиологии Bhopal R.S., 2016 [39] сказано: “Если бы испытание [здесь — trial в эпидемиологии] было бы свободно от всех ошибок и смещений (bias), то “Сила связи” и “Временная зависимость” отражали бы причинность”.

9. В главе о рисках от мобильной связи, включенной в монографию [100], в качестве приоритетных названы пять критериев Хилла: “Сила связи”, “Постоянство ассоциации”, “Временная зависимость”, “Биологический градиент” и “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями (Coherence)”. Вероятно, в последний пункт входит и “Биологическое правдоподобие”, но мы на этом акцентироваться не станем. (Оказалось, что применительно к эффек-

Таблица 1. Частота использования/упоминания девяти критериев Хилла в обзорах и работах
Table 1. Frequency of use/mention of the nine Hill's criteria in reviews and works

Исследование	Strength	Consistency	Specificity	Temporality	Biological gradient	Biological plausibility	Coherence	Experiment	Analogy
Weed D.L., Gorelic L.S., 1996 [43]. 14 обзоров от 1985–1994 гг.	13 (93%) 2 место	14 (100%) 1 место	5 (36%) 5 место	4 (29%) 6 место	9 (64%) 3 место	8 (57%) 4 место	2 (14%) 8 место	3 (21%) 7 место	1 (7%) 9 место
Настоящее исследование. 70 работ от 2013–2020 гг.	64 (91%) 2 место	64 (91%) 2 место	57 (81%) 4 место	65 (93%) 1 место	64 (91%) 2 место	59 (84%) 3 место	52 (74%) 5 место	59 (81%) 4 место	50 (71%) 6 место

там мобильных телефонов указанные пять критериев не выполняются даже близко [100].)

Это все, что удалось выявить по теме приоритетов для причинных принципов среди сотен работ. На основе цитированных девяти источников нами были присвоены ранги для отдельных критериев. Те, которые выше упоминались как основополагающие, получали 1 балл. Называвшиеся вторичными – 0.5 балла, а не упоминавшиеся вообще – 0 баллов. Порядок для суммы баллов получился следующий:

- “Постоянство ассоциации” – 8 баллов;
- “Сила связи” – 7.5 балла;
- “Временная зависимость” – 5.5 балла;
- “Биологический градиент” – 5 баллов;
- “Биологическое правдоподобие” – 5 баллов;
- “Согласованность (Coherence)” – 2 балла;
- “Эксперимент” – 1.5 балла;
- “Специфичность” – 1 балл;
- “Аналогия” – 0.5 балла.

Но это были как бы попутные оценки; остаются еще два специальных исследования – популярное, хотя и старое Weed D.L., Gorelic L.S., 1996 [43] (цитируется даже в последних пособиях по эпидемиологии [18, 40, 81]), и уже не раз приводившееся наше, которое ранее охватывало период 2013 г. – начало 2019 г. и основывалось на 35 публикациях [6, 8, 9], а в настоящей части 2 Сообщения 4 расширено до 2020 г. и до 70 работ. Поиск источников в нашем случае осуществлялся через PubMed на сочетание [“Hill criteria” & (Год)]. Цель обоих исследований заключалась в определении частоты использования/упоминания того или иного критерия в обзорах [43] или в конкретных работах, где пункты Хилла служат для доказательности (наше исследование). Результаты обоих изысканий представлены в табл. 1.

Исследование 1996 г. [43] и наше весьма расходятся в результатах. Конечно, какие бы оценки и ранги ни присваивались, очевидно, что критерий “Временная зависимость” априори должен сто-

ять на первом месте [5, 8]. Но в реальности приведенная выше балльная оценка, вкуче с работой [43] и нашими данными (табл. 1), показывают, что на 1–2-м месте находится сугубо индуктивный принцип – “Постоянство ассоциации”, а дедуктивный “Эксперимент” – во всех случаях на третьем месте с конца.

“Сила связи”, также во всех случаях, занимает второе место (или с отрывом, или, как в нашем исследовании, совместно с “Постоянством ассоциации” и “Биологическим градиентом”). Исходя, таким образом, из просто мнений и использований критериев Хилла, можно выстроить следующую ранговую зависимость для самых необходимых причинных пунктов:

- “Временная зависимость”;
- “Постоянство ассоциации”;
- “Сила связи”;
- “Биологический градиент”;
- “Биологическое правдоподобие” (вкуче с “Согласованностью”).

Отметим, что необходимость последнего пункта подкрепляет важность теоретических и экспериментальных исследований любого уровня, включая радиобиологические.

Странным образом, как сказано, остался на последних местах называвшийся А.В. Hill “самой сильной поддержкой гипотезы причинности” [7, 9, 11] “Эксперимент контрафактический”, т.е. “природный эксперимент” (“semi-experimental”): наблюдение за эффектом, когда его гипотетическая причина по естественным причинам (точнее, не зависящим от исследователя) ослаблена или устранена. А ведь контрафактический (“манипулятивный”) подход рассматривается как одна из основных методологий доказательства причинности [12–14, 19, 21–27] (см. также далее). По-видимому, дело в том, что уповать на вероятность “природного” эксперимента, который сам не поставишь, все равно что играть в лотерею. Хотя большинство исследователей явно не понима-

ют разницу между контрафактическим и обычным экспериментом [7, 9].

В работе Holman C.D., 2001 [101] по опросу определяли, какие положения или критерии суждения о причинности являются приоритетными применительно к связи между факторами окружающей среды и патологиями. Имелось 12 примеров из практики; контингент составил 159 эпидемиологов Австралии.

Факторы, наиболее влияющие на выводы о причинной связи, были следующие (OR (отношение шансов) рассчитаны в [101] для суждений эпидемиологов относительно значимости тех или иных приведенных диапазонов RR (относительный риск) и *p*, как если бы таковые им встретились в публикациях):

- значимость критерия “Ассоциация” – статистическая значимость: отношение шансов – OR = 4.5, для $0.001 < p < 0.05$ и OR = 7.2, для $p < 0.001$ против $p \geq 0.05$;
- значимость критерия “Опровержение альтернативных объяснений”: OR = 8.1 для неизвестного конфаундера против его отсутствия;
- значимость критерия “Сила связи”: OR = 2.0, для $1.5 < RR \leq 2.0$ и OR = 3.6, для $RR > 2.0$; все против $RR \leq 1.5$;
- значимость критериев “Биологическое правдоподобие и “Согласованность”: дополняющая информация о биологической, фактической и теоретической согласованности.

Другими значимыми переменными были количество исследований (“Постоянство ассоциации”), зависимость “доза–эффект” (“Биологический градиент”) и тип (дизайн) исследования. Видим, в основном, все те же приоритетные критерии, что и выше.

Отдельные авторы попытались использовать ранговый подход для непосредственного взвешивания критериев с последующим практическим применением.

Взвешивание критериев Хилла

Про принципиальную возможность взвешивания отдельных критериев говорилось рядом авторов, но без указания на то, как это следует делать [49, 66]. M. Susser привел в 1986 г. [41] свои соображения по значимости конкретных критериев, но в его исследовании даны только степени поддержки/отклонения/нейтралитета для исходной дедуктивной гипотезы при выполнении каждого критерия (табл. 2).

Похожая градация была предложена ранее, в 1981 г., McMaster University Health Sciences Centre (Канада) [102]. Заметим, что в этом списке “Биологическое правдоподобие” и “Согласованность” заменены на “Биологический смысл” и “Эпиде-

Таблица 2. Полуколичественная оценка значимости при поддержке причинной гипотезы. По Susser M., 1986 [41] **Table 2.** Semi-quantitative assessment of significance in support of the causal hypothesis. According to Susser M., 1986 [41]

Критерий и его варианты	Эффект на гипотезу		
	Поддержка	Отклонение	Неопределенно
Временная зависимость (“Time order”)			
Выполняется			+
Не выполняется		++	
Неопределенно			+
“Сила связи” (RR или корреляция согласно [41]*)			
Очень сильная	++		
Сильная	+		
Слабая			+
Специфичность			
<i>Специфичность эффекта</i>			
Высокая	+/-		
Низкая			+
<i>Специфичность причины</i>			
Высокая	++		
Низкая			+
Постоянство ассоциации (“Consistency of replication” согласно [41])			
Высокая позитивная	++		
Высокая негативная		++	
Низкая			+
Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями (“Coherence”)			
<i>С теорией</i>			
Правдоподобно	+		
Неправдоподобно		+	
<i>С биологией</i>			
Согласуется	+		
Не согласуется		+	
<i>С фактами</i>			
Совместимо	+		
Несовместимо		++	
<i>Со статистикой</i>			
Дозовая зависимость монотонная	++		
Дозовая зависимость другая			+

* В эпидемиологических исследованиях корректным показателем “Силы связи” служит RR, а не коэффициент корреляции (подробно см. в [3, 4, 8]).

Таблица 3. Оценка значимости дизайнов исследований и каузальных критериев для доказательства причинности связи. По [102] (1981)

Table 3. Assessment of the significance of research designs and causal criteria for proving causality. According to [102] (1981)

Тест, критерий	Эффект на причинность		
	поддержка причинности	нейтрально или не поддерживает причинность	отклоняет причинность
Опыты на людях	++++ (4 плюса)	--- (3 минуса)	---- (4 минуса)
Сила ассоциации			
RCT	++++ (4 плюса)	--- (3 минуса)	---- (4 минуса)
Когортное исследование	+++ (3 плюса)	-- (2 минуса)	--- (3 минуса)
“Случай – контроль”	+ (1 плюс)	0 (нуль)	- (1 минус)
Постоянство ассоциации	+++ (3 плюса)	-- (2 минуса)	--- (3 минуса)
Временная зависимость	++ (2 плюса)	-- (2 минуса)	---- (4 минуса)
Биологический градиент	++ (2 плюса)	- (1 минус)	-- (2 минуса)
Согласованность (“Coherence”); в [102] “Epidemiologic sense”	++ (2 плюса)	- (1 минус)	-- (2 минуса)
Биологическое правдоподобие ; в [102] “Biologic sense”	+ (1 плюс)	0 (нуль)	- (1 минус)
Специфичность	+ (1 плюс)	0 (нуль)	- (1 минус)
Аналогия	+ (1 плюс)	0 (нуль)	0 (нуль)

миологический смысл”, как было предложено в 1978 г. D.L. Sackett [103] (подробнее см. в [10]). Канадская иерархия выходит за рамки только критериев причинности, охватывая также и дизайны исследований, причем как в области эпидемиологии, так и ЕВМ (табл. 3).

Представленные в табл. 2 и 3 градации могут быть спорны, особенно из Susser M., 1986 [41]. Но, располагая множеством источников по иерархии доказательств причинности, мы, кроме публикации 1981 г. [102], более не встретили схемы, охватывающей одновременно и дизайны исследований, и критерии Хилла.

В работах из области экологии и экоэпидемиологии [104–106] приведена система оценки веса свидетельств (WoE), в которой используется скоринг (“score”, бальное ранжирование) различных типов доказательств. Индексирование присваивает веса различным типам доказательств, чтобы объединить их в единое значение, которое определит результат анализа. Отмечается, что при определении весов “Лучшее профессиональное суждение” (“Best Professional Judgment” – BPJ) основывается на критериях “Постоянство ассоциации”, “Специфичность” и “Сила ассоциации” [105].

В USEPA-2000 [107] приведена качественная оценка значимости (также “score”) для отдельных критериев в области экоэпидемиологии (подроб-

нее о таких критериях см. в [10]). Оценка основана на присваивании соответствующего количества символов “+”, “–” или “0”, связанных с силой доказательства для каждого пункта, оцененного для каждой вероятной причины [104, 107]. Указано, что не рекомендуется складывать баллы по каждому критерию, поскольку сложение баллов ошибочно означает, что все соображения одинаково важны. Последнее возможно только в том случае, если для всех вероятных причин у USEPA имеются одинаковые типы доказательств [107].

Разобраться в этом нелегко, тем более, что в последующих документах USEPA (см. в [10]) подобное качественное взвешивание, насколько нам известно, уже не встречается.

Количественное взвешивание отдельных критериев Хилла разработано в экотоксикологии, в рамках международной программы ВОЗ по химическим токсикантам в окружающей среде (The International Programme on Chemical Safety – IPCS), которая выполняется с 1980 г. (см. в [10]). В Becker R.A. et al., 2017 [108] приведены следующие удельные веса критериев (порядок как в оригинале; доли заменены нами на проценты):

- “Биологическое правдоподобие” – только как “ознакомительное” (narrative);
- “Эксперимент контрафактический” (“Essentiality of Key Event”²²) – 40%;

- “Биологический градиент” (“Dose and Incidence Concordance”) – 20%;
- “Временная зависимость” (“Temporal Concordance”) – 20%;
- “Постоянство ассоциации” – 10%;
- “Аналогия” – 10%.

Как видим, набор критериев, равно как и ранги значимости, для экотоксикологии специфичен: на первом месте упомянутый выше “природный эксперимент”, которого еще надо дожидаться. Не рассматривающийся серьезно в эпидемиологии критерий “Аналогия” [9] получает здесь вполне важный статус.

Несколько другие ранги и веса в работе Collier Z.A. et al., 2016 [109], также по оценке WoE в экотоксикологии:

- “Биологическое правдоподобие” (“Biological Concordance”) – 24%;
- “Эксперимент контрафактический” (“Essentiality of Key Event”) – 29%;
- “Временная зависимость” + “Биологический градиент” + специальный показатель для Key Events (суммарно: критерий “Concordance of Empirical Observation among Key Event”) – 22%;
- “Постоянство ассоциации” – 13%;
- “Аналогия” – 12%.

Видно несоответствие между оценками в [108] и [109] значимости критериев “Биологическое правдоподобие”, “Временная зависимость” и “Биологический градиент”. В целом вновь разобраться в этом и выбрать нечто унифицированное затруднительно. Но в который раз есть простор выбора для многих конъюнктур.

Наиболее разработана методика количественного взвешивания критериев Хилла, по-видимому, в не получившей никакого развития работе нидерландских авторов Swaen G., van Amelsvoort L., 2009 [55]²³. Позднее, в обзоре по методикам оценки WoE, подход из [55] был назван “Weighted Bradford Hill” [28].

Суть подхода из [55] следующая.

1. Вероятность того, что критерий будет соблюден, должна рассчитываться на основе имеющихся эпидемиологических и иных данных. В большинстве случаев имеющиеся свидетельства в поддержку не будут иметь вес в 100%. Например, данные о постоянстве ассоциации могут быть оценены как 75% в ситуации, когда три из четырех исследований сообщают о связи, а четвертое – нет. Критерий “Биологическое правдоподобие” может быть оценен с вероятностью 60%, если только одно исследование на животных продемонстрировало сходные результаты. Этот критерий должен рассматриваться с позиции наиболее полного набора данных на животных, экспериментов *in vitro* и информации о возмож-

ных механизмах. Критерий “Аналогия” оценивается как выполненный на 0%, если хорошо спланированные исследования аналогичного соединения дали отрицательные результаты.

2. Взвешивающий метод, основанный на критериях Хилла, требует двух параметров.

а) Вероятности того, что каждый из девяти критериев является истинным для данной эпидемиологической (и другой токсикологической) базы данных. Это – предмет экспертного суждения.

б) Расчета относительного веса для вклада каждого критерия в общий причинный вывод. Это – предмет эмпирического подхода.

Авторы [55] следующим образом подошли к каждому критерию.

“Силе связи” придавалась вероятность в зависимости от величины RR: 60% при 1–2; 80% – при 2–5 и 95% – свыше 5. Если RR из нескольких исследований попадали в разные категории оценки, то выбиралась представляющая наиболее надежную и последовательную оценку RR. Но формальный мета-анализ не проводился.

Постоянство ассоциации определялось по числу исследований: 0% для одного, 75%, если для 3 из 4 работ результаты оказывались последовательными, 95% – когда 4 и более публикаций показали одинаковый эффект. Если данные работ были противоречивыми, но общий эффект являлся положительным, то вероятность оценивалась как 60%.

“Специфичность” получала высокий балл в случае единственного результата действия агента. Например, для мелкоклеточного рака легкого при воздействии эфира 1,4-бис(хлорметил)-бензола вероятность оценивалась как 95%. В случае солей кадмия, где в некоторых исследованиях было выявлено повышение частоты рака предстательной железы, а в других – рака легкого и молочной железы, вероятность специфичности была оценена в 40%. Для некоторых агентов эпидемиологические доказательства состояли только из сообщений о случаях заболевания, но все они указывали на сходный тип рака. В таком случае вероятность оценивалась в 60%.

“Временная зависимость” при наличии эпидемиологических данных почти всегда соблюдалась и имела вероятность 100%.

“Биологическому градиенту” придавались 90%, если одно или несколько исследований четко сообщали о положительной зависимости “доза – эффект”. Когда такого ответа получено не было, но исследование проводилось, то вероятность оценивали в 30%. Если одна работа показала отчетливый ответ на дозу, а другая – нет, то назначали 50%. Если для агента никогда не сообщалось о зависимости “доза – эффект”, или исследова-

ния не продемонстрировали зависимость, то вероятности придавали 0%.

“Биологическое правдоподобие” основывалось на наличии экспериментов на животных или данных о механизме. При наличии существенных данных для животных критерию придавали 90%. Если имелось только одно такое исследование, оценка составляла 80%. Если были соображения, почему канцерогенный эффект у животных не может быть перенесен на человека, то вероятность оценивалась в 60%. Если единственное доступное свидетельство состояло, скажем, в подавлении репарации ДНК, то вероятность оценивали в 50%. Если было показано, что иммуносупрессивный агент влияет на иммунную систему, то критерий правдоподобия оценивался с вероятностью 40%.

“Согласованность” с текущими фактами и теоретическими знаниями”. Ранние эффекты или другие нарушения в органе-мишени способствуют критерию согласованности. Например, данные, что бензол вызывает повреждение костного мозга, указывают на то, что критерий согласованности был выполнен с вероятностью 80%.

“Эксперимент контрафактический”. Согласно [55], только для немногих агентов имеются данные о снижении избыточной частоты рака после прекращения воздействия. Основным примером, с многочисленными данными, является прекращение курения (подробнее см. в наших обзорах [2, 7, 9]). В подобном случае вероятность оценивалась в 95%.

Аналогия. Оценка вероятности основывалась здесь на канцерогенном потенциале иных подобных агентов, например, других алкилирующих соединений. Вероятность в этом случае критерия аналогии для интересующего алкилирующего агента оценивалась в 60%. Для иммуносупрессивного средства эта вероятность была определена в 20%.

Вес каждого из критериев определялся с помощью дискриминантного анализа.

Конечно, значительная субъективность приведенных оценок вероятностей бросается в глаза (что признают сами авторы [55]), как и, в целом, для байесовских подходов [13, 17, 52, 110, 111]. Но практическое применение показало приемлемость методики. Авторы [55] оценивали по указанным весовым критериям Хилла вероятность канцерогенных эффектов для 159 агентов, выбранных по списку Международного агентства по изучению рака (МАИР; IARC) в категориях 1 и 2А (т.е. с наибольшими рисками). Агенты в категориях 2В, 3 и 4 не включались, поскольку для большинства из них просто нет эпидемиологических данных.

Как сказано в [55], “в целом прогностическая модель сработала хорошо”. Частота согласованных (точных) прогнозов составила 82% (130 со-

единений из исследованных 159). Модель верно классифицировала 89% (85 из 96) канцерогенов IARC категории 1 и 71% (45 из 63) канцерогенов категории 2А. Три критерия Хилла внесли наибольший вклад:

- “Сила связи”;
- “Постоянство ассоциации”;
- “Эксперимент контрафактический”.

Эти три критерия в совокупности объясняли 41% общей дисперсии в базе данных.

Авторы [55] указывают, однако, что разработанная модель может быть применена для соединений и воздействий типа категорий 1 и 2А по МАИР, поскольку для остальных категорий, как сказано, мало эпидемиологических данных и, потому, наиболее важные эпидемиологические критерии априори внесут меньший вес. Другим ограничением является то, что модель все еще требует большой степени экспертного суждения [55].

Мы можем добавить также возможность “круговой логики” [112, 113] при проверке методологии из [55] на канцерогенных соединениях по категориям МАИР. Дело в том, что сам МАИР часто использует для подтверждения выводов об опасности соединений именно критерии Хилла [114, 115].

Однако, как и в предыдущем подразделе, где рассмотренные ранги критериев сформировались “стихийно” (только на основе мнений), модель из [55], предусматривающая более объективную оценку, базирующуюся на эпидемиологических данных, вывела на вершину все те же критерии. При исключении, понятно, заведомо 100% по любым оценкам “Временной зависимости”, на первых местах стоят “Сила связи” и “Постоянство ассоциации”. Индуктивные принципы [8, 10].

Представленные здесь материалы по придумыванию процентных вероятностей-весов, на первый взгляд, могут выглядеть несерьезными и игрушечными для экспериментатора, занимающегося лабораторными изысканиями на гипотетико-дедуктивной основе, с рукотворным формированием твердых “контролей” — “опытов”. Но следует помнить, что большинство исследований в области эпидемиологии, общественного здравоохранения, радиационной безопасности и т.д. являются *обсервационными*, поскольку нельзя провести не только рандомизированные контролируемые испытания (RCT), но и просто какие-либо эксперименты на людях, даже на добровольцах [22, 27, 116–118] (и мн. др.). В значительной степени та же ситуация — в экологии, экоэпидемиологии и экотоксикологии [23, 45, 61, 104–109]. Однако ответственные организации, принимающие решения, обязаны опираться на некие количественные или полуколичественные оценки рисков, по крайней мере в рамках “предупре-

дительного принципа” [1]. Отсюда и обилие стандартизованных способов и методик WoE, “Веса свидетельств”, спектр которых весьма широк и насчитывает массу методологий от множества международных организаций, комиссий, комитетов, программ и т.п.

В исследовании Martin P. et al., 2018 [28] были проанализированы соответствующие документы 63 национальных и международных агентств и 116 иных руководств-публикаций, устанавливающих WoE. Всего нашлось 24 методологии, включая классические [11], модифицированные [10, 106–109] и взвешенные [55] критерии Хилла. Забегая вперед, к части 3 настоящего сообщения, можно отметить, что, уже по нашему исследованию, более половины из оставшегося 21 подхода, перечисленного в [28], сводятся ко все тем же критериям Хилла, а среди незатронутых значительная часть – это просто обзоры, мета-анализы и экспертные заключения.

Таким образом, реальность не совсем совпадает с тем, что представляется лабораторному экспериментатору серьезным или несерьезным в плане доказательности. Необходимость практических решений делает даже выглядящие, порой, субъективными и искусственными подходы вполне востребованными, а потому – серьезными. В отличие от иных обсервационных дисциплин, являющихся реконструктивными и ретроспективными (история, археология, палеонтология и пр. [119]), истинность кажущегося субъективным “Веса свидетельств” (WoE) в эпидемиологии подтверждается проспективно – на будущих наблюдениях и реалиях практики.

КРИТИКА ПРИЧИННЫХ КРИТЕРИЕВ

Материалы в конце предыдущего подраздела, являющиеся, как сказано, некоторым забеганием вперед, показалось необходимым привести в том числе потому, что у ознакомившегося с настоящим критическим разделом может создаться впечатление, будто “современная эпидемиология давно отрунула всяческие критерии причинности”, что это “прошлый XX век”, что “есть много иных подходов” и что “ведущие мировые авторитеты давно развенчали...”, так сказать. При желании, тенденциозно опустив материалы, изложенные нами в [1–10], и опираясь только на представленное в данном разделе, можно похоронить весь индуктивный подход и, вкупе с ним, все критерии причинности от A.V. Hill, M. Susser, A.S. Evans и других авторов [1–11, 30–33, 41–43, 72, 74, 89, 92, 105–108, 114, 115] в эпидемиологии и иных обсервационных дисциплинах. Мы предупреждаем, что подобный конъюнктурный подход, а особенно – в области радиационных дисциплин (где контролируемые эксперименты на людях в большинстве случаев невозможны [118]),

потребуется осознания, что же у авторов имеется взамен для доказательности. Как будет видно в следующем разделе, это “взамен”, на наш взгляд, настолько сложно, неоднозначно трактуемо и, порой, трудно применимо на практике, что желающим оказаться “на пике современной эпидемиологической моды” либо просто затенить недостатки своего исследования, необходимо хорошо подумать, прежде чем, получив как бы “последнее знание”, откидывать методологии, основанные на причинных критериях.

Множество международных организаций и комитетов, как сказано, не смогли пойти по упомянутому “модному пути” [28] (это мы еще рассмотрим в части 3 Сообщения 4). Поскольку основа их деятельности – практика и принятие решений, а не только теоретические изыскания вокруг философии науки, эпидемиологии, математики и статистики. Позволим себе, отойдя от академического стиля, выразить здесь собственное мнение, которое, конечно, субъективно, и кто-то может обвинить нас в прагматизме²⁴. Много из приведенного ниже материала от теоретиков науки и, конкретно, эпидемиологии, напоминает притчу о продвинутых философах, бытовые и жизненные дела за которых выполняют их менее продвинутые и менее умные домочадцы. Причем, как мы увидим в соответствующем подразделе, “посвященные философы” полагают, что *это так и должно быть* [48, 110, 120, 121].

Согласно философии, в естественнонаучных дисциплинах невозможно истинное знание о причинности, а только – вероятностное

“Если мы просим доказательств в медицине или в любой другой эмпирической науке, то мы просим того, чего не существует”.

J. Cornfield, 1954 [122]²⁵

Истинное (абсолютное) знание о причинно-следственной связи получить невозможно ни в обсервационных, ни в экспериментальных дисциплинах. Этот вопрос рассматривался нами ранее [1, 3, 5, 7–9]. Никакой тщательно спланированный опыт, даже в лаборатории, здесь не поможет, поскольку нет возможности сформировать настоящий “контрафактический идеал”, и он заменяется суррогатным “контрафактическим контрастом”, т.е. реальным контролем²⁶.

Еще Д. Юм в XVIII в. указывал, что строгое доказательство в эмпирической науке – невозможно [125]; позже это повторил и К. Поппер [126].

Рассуждения о неабсолютности причинно-следственного знания в естественных науках и в эпидемиологии в частности можно найти во многих источниках [47, 49, 59, 121, 123, 127, 128],

включая работу Hill A.V., 1965 [11], соответствующая цитата из которой, отображенная аутентично в массе западных публикаций и пособий [18, 25, 33, 35, 39, 40, 47, 54, 57, 59, 89, 129–131], приводилась нами ранее [7, 9]²⁷.

Отсутствие абсолютного знания, однако, приводит к мировоззренческим издержкам. Как отмечал философ науки I. Lakatos [132]:

“Ныне очень немногие философы или исследователи все еще полагают, что научное знание является доказанным или может быть таковым. Но мало кто понимает, что иначе вся классическая структура интеллектуальных ценностей рушится, и она должна быть заменена: нельзя, как это делают некоторые логические эмпирики, просто разбавить идеал доказанной истины до идеала “вероятной истины”, или, как это делают некоторые социологи знания, свести к “истине путем [изменения] консенсуса”²⁸.

Высказывание I. Lakatos послужило S.F. Lanes в 1988 г. основанием для пессимистического заключения о возможностях эпидемиологии вообще и причинных критериев – в частности [123].

Знание получить, таким образом, невозможно, но если очень надо – то, как показывает бытие, вполне можно. На данный диссонанс обратили внимание и иные авторы [127] (курсив мой. – А.К.):

“С одной стороны, много усилий потрачено, чтобы тщательно разработать методы, демонстрирующие причинные отношения, в то время как, с другой стороны, нам говорят – довольно убедительно – что мы не можем в конечном счете определять причинные отношения, или что мы должны воздержаться от стремления установить причинные отношения, потому что они должны быть поняты как *отличные* от законополагающих (nomological) или *вероятностных* связей”.

Вероятностная и детерминированная природа причинности. Суть приведенной цитаты в понятии “вероятностных”. В обзоре [1] нами рассматривались пять концепций причинности [35, 133], от простейшего толкового (“по действию”) до сложных комплексных (необходимые и достаточные причины, компонентные причины), а также контрафактические причины и вероятностные причины²⁹. Последнее понятие имеется уже у Д. Юма [125], вполне применимо также к компонентным причинам [1], и наиболее подходит для эпидемиологии, оперирующей частотой эффекта на популяцию, но не индивидуальными рисками [9, 10]. Если в качестве показателя взять недетерминированные последствия воздействий (например, радиации), т.е. канцерогенез и трансгенерационные эффекты [65, 118], то очевидно, что только вероятностная причинность и окажется актуальной.

Современное понятие о причинности в медицине [134] и эпидемиологии [135] в целом предусматривает именно вероятностную позицию.

Между тем, ряд авторов стоят на концепции детерминированной каузальности в эпидемиологии. По их мнению, хотя причинные связи и кажутся вероятностными на практике, это может быть обусловлено незнанием полного набора компонентов, составляющих сложную достаточную причину патологии [48, 136–139]. В двух первых изданиях “Modern Epidemiology” (1986 г. [137] и 1998 г. [138]), которые нам недоступны, К.К. Rothman (во втором случае с S. Greenland), согласно цитирующим источникам, выступают за детерминистскую концепцию причинности для своего многокомпонентного каузального “пирога” [13, 52, 53, 110, 137, 138] (подробно про последний см. в [1] и ниже).

В работе 2004 г. [140] приводятся слова К.К. Rothman из первого издания названного пособия [137], что 10% вероятность рака легкого у активных курильщиков обычно оценивается, как если бы результат, помимо курения, был чисто случайным. Но конструктивнее рассматривать распределение равных рисков как отражение не более чем *нашего незнания детерминант* рака легкого, которые взаимодействуют с сигаретным дымом. У К.К. Rothman выходит так, что подобные детерминанты *когда-нибудь можно будет узнать*: по мере расширения знаний, оценки риска, присвоенные людям, будут приближаться *к нулю или единице* [137] (цитировано по [140]).

В работе 2011 г. [141] представлены сходные рассуждения, но уже из второго издания “Modern Epidemiology”, от 1998 г. [138]. В [141] сказано следующее (курсив мой. – А.К.):

“*Удивительно*, что оценки каузальности в эпидемиологической литературе не полностью ограничиваются (embraced) вероятностным подходом. Например, важная (influential) составляющая компонентной модели Rothman и Greenland является, в основном, детерминированной... Хотя данные авторы (Rothman K.J., Greenland S. 1998 [138]) признают, что причинно-следственные связи часто представляются на практике вероятностными, *это связано с незнанием полного набора компонент*, составляющих сложную, достаточную причину заболевания”.

В обзоре Davey Smith G., 2019 [142] подтверждается приверженность К.К. Rothman именно детерминистской концепции в его “пироге причинности” как в первом, там и во втором изданиях “Modern Epidemiology” [137, 138].

В имеющемся у нас третьем издании “Modern Epidemiology” от 2008 г. [13] рассуждения про курение более обтекаемы, но в главе из пособия по эпидемиологии от 2014 г. [143] обнаружены те же рассуждения К.К. Rothman и S. Greenland (курсив

мой. – А.К.): “Мы не можем измерить индивидуальные риски, и присвоение среднего значения каждому в категории отражает не что иное, как наше незнание детерминант рака легкого, которые взаимодействуют с сигаретным дымом”.

Таким образом, предлагаемые К.Ж. Rothman и S. Greenland оценки причинности именно детерминизм и подразумевают. В обзоре Davey Smith G., 2019 [142] попытки вывести детерминированную причинную атрибутивность каждого эффекта названы “фантазией”, поскольку игнорируются ограничения материального мира (“Мы потворствуем (encourage) мифопоэтике персонализированной (personalized) медицины; эпидемиологи, конечно, должны относиться к этому подозрительно”)³⁰.

Желание доискаться до всех конкретных причин эффекта выглядит странно и с позиции радиационной эпидемиологии, тем более на современном этапе превалирования стохастических последствий облучения [65, 115, 118].

Столь углубленная информация по концепциям К.Ж. Rothman и S. Greenland обусловлена, во-первых, их отрицанием критериев причинности [13, 52, 110, 137, 138]³¹ и, во-вторых, декларированным высоким авторитетом по крайней мере первого автора в современной эпидемиологии, отражающимся в весомых источниках последних лет:

“Основной причинной моделью, используемой сегодня эпидемиологами, являются “пирогги” К.Ж. Rothman” (2006) [19]³².

“В то время как критерии Хилла дают некоторую полезную эвристику для определения причинности, нынешняя система эпидемиологии в значительной степени определяется мышлением К.Ж. Rothman” (2016) [86]³³.

“Монография К.Ж. Rothman 1986 г. “Modern Epidemiology” [137] стала переломным моментом (watershed) в этой дисциплине” (2019) [142]³⁴.

Как было разобрано выше, К.Ж. Rothman исповедует причинный детерминизм. Между тем, А.В. Hill с самого начала указывал, что его “положения” (“viewpoints”) – это не строгие правила-критерии, а некие принципы, руководства, чтобы оценить степень вероятности того, что ассоциация причинна [11]. Кроме “Временной зависимости” [5, 8], детерминизма критерии не предусматривают.

Никакой индукции: только гипотетико-дедуктивный метод К. Роррег. Никаких причинных критериев

Ряд причинных критериев прямо индуктивны, по крайней мере “Ассоциация” (критерий М. Susser [10]), “Сила связи”, “Постоянство ассоциации”, “Специфичность” [71] и “Биологический градиент” (который иногда рассматривается

в рамках “Силы связи” [3, 27, 31, 59]). Хотя, как было видно выше, согласно Weed D.L., 1988 [76] большинство критериев, кроме “механистических” [37, 38, 87] (“Правдоподобие”, “Согласованность”, “Аналогия”), могут подвергаться и дедуктивному подходу в зависимости от типа причины.

В целом причинные критерии рассматриваются как индуктивно-ориентированные [13, 52, 110, 144].

Но для ряда авторов даже в эпидемиологии единственный научный подход к доказательности – это гипотетико-дедуктивный метод К. Роррег [76, 91, 121, 123, 147–152].

«“Эпидемиологические критерии причинности” были интеллектуальным позором, а уровень аргументации... иногда был более достоин литературных критиков, чем ученых» (1993 г., философы) [153].

“Критерии “установления причинности” и другие методы субъективного вывода не служат полезной цели” (1988) [121].

“Индукции нет и в эпидемиологии” (1988) [150].

“Таким образом, авторитетные специалисты в области эпидемиологии отрицают причинную убедительность критериев, которые не имеют силы в качестве первичных выводных детерминант причинности, а просто остаются атрибутами *ex post facto* причинных заключений, которые ранее были подтверждены экспериментально” (2004) [140].

«Обращение... к непроверенным “критериям” великого светила из прошлого напоминает “научные” методы Темных веков (Dark Ages)» (2004) [33].

“Очевидно, что стандарты эпидемиологических данных, предлагаемые Хиллом, обременены оговорками и исключениями” (2005) [52, 110].

“[К.Ж. Rothman] резко критикует критерии Хилла, и заключает, что контрольные списки придают обманчивый и бессмысленный авторитет изначально несовершенному и творческому процессу предположений и опровержений” (2012) [78].

“Одним из важных ограничений классического взгляда на причинно-следственную связь заболелания, вытекающего из критериев Хилла, было отсутствие формальной основы для оценки причинных гипотез” (2013) [22].

“Большинство критериев Хилла имеют спорную и весьма условную применимость” (2013) [154].

“Критерии Хилла не могут рассматриваться как необходимые или достаточные условия для превращения ассоциации в причинную ассоциацию” (National Research Council USA, 2014) [155] (цитировано по [156])³⁵.

«Этот список был общепринятым стандартом в эпидемиологических рассуждениях и использовался почти как “доказательство” до тех пор, пока К.Ж. Rothman (1986 [137]) не только не раскрити-

ковал все положения как неубедительные, но и заменил их детерминистской теорией причинности связей для эпидемиологических исследований» (2016) [86].

И другие цитаты в этом роде; см. также в [9].

Однако в обзоре [9] нами рассматривались проблемы и практическая виртуальность “Эпидемиологии Поппера” (“Popperian Epidemiology”), которая живо обсуждалась и насаждалась как философами, так и отдельными эпидемиологами в 1970-х–1980-х гг. [76, 120, 121, 123, 144–152], а позднее как-то почти сошла на нет.

Некоторые авторы (M. Susser в 1986–1995 гг. [41, 42, 144–146], D.L. Weed в 1986–1988 гг. [76, 147, 148]; также упоминание в 2008 г. [149]) попытались “спасти” от непримиримых приверженцев К. Поппера критерии Хилла, добавим к ним дедуктивные пункты “Прогностическая эффективность” (“Predictive performance”; M. Susser), а также “Предсказуемость” и “Тестируемость” (“Predictability” и “Testability”; D.L. Weed). В [9] мы указывали, что применение подобных положений, расплывчатых и направленных как бы “в будущее”, проблематично, когда надо оценить истинность ассоциации для практических шагов, и не задним числом.

Тем не менее жизнь и практика эпидемиологии брали свое. В [9] нами подробно, с приведением весомых источников, рассматривались вопросы превалирования именно индуктивного подхода в классической эпидемиологии. И в нашей жизни. Какой бы “современной” [13, 137, 138] и “постсовременной” [142] эпидемиология не стала, пока не видно, по крайней мере в западных и российских тематических пособиях (нам доступно порядка 70; см. отчасти в [3–10]), каких-либо сдвигов в сторону не только “Popperian Epidemiology”, но даже в сторону широкого использования иных подходов определения причинности (рассмотрены ниже). По крайней мере таково наше впечатление. И это — не говоря уже о документах международных организаций, имеющих дело с лучевым фактором [65, 118, 157].

Критерии причинности — не для науки, а только для практики. Оставить решения политикам и соответствующим лицам

“Эпидемиологи, похоже, путают практические результаты эпидемиологических исследований на популяционном уровне с метафизическими взглядами на реальность причинности патологий на индивидуальном уровне”.

De Vreese L., 2009 [158]³⁶

V.G. Charlton, взгляды которого на критерий “Биологическое правдоподобие” мы рассматривали ранее [6, 9], в 1996 г., категорически отрицая критерии Хилла, указывал, что они полезны только для того, чтобы давать рекомендации в области общественного здравоохранения (“политические решения”), и что их использование делает эпидемиологию менее научной, более мультидисциплинарной, производящей ненадежные и не подлежащие обобщению результаты [48].

В 1988 г., после симпозиума по “Popperian Epidemiology” (см. в [9]), D.L. Weed заявил следующее: “...я согласен с тем, что правила медицинской технологии (medical technology), в рамках которой лежит общественное здравоохранение, и правила медицинской науки, хотя и сходны, но не идентичны. Правила технологии подчеркивают подтверждение; правила науки подчеркивают опровержение” [148].

Это квинтэссенция: “*практика подчеркивает подтверждение, наука подчеркивает опровержение*”.

Образно, хотя и утопично. Собрался, скажем, кто-то подтвердить, что закономерности, выявленные на мышах и обезьянах в рамках доклинических исследований вакцины, воспроизводятся на 1 и 2 фазах клинического испытания, так этого нельзя, если наука настоящая. Необходимо, чтобы 1 и 2 фазы (о третьей уж молчим) фальсифицировали-опровергли предыдущие опыты.

Подобные изощрения — широкое поле для сатиры и юмора.

В материалах того же форума S. Greenland предположил, что могут иметься различия в стандартах для данных и правил вывода, соответствующих научному продвижению, с одной стороны, и информированию для принятия решения в области здравоохранения, с другой” [120].

Наконец, в работе 1988 г., S.F. Lanes поставил некую точку (курсив мой. — А.К.): “Следование индукции заставляет ученого взять на себя ответственность за принятие решения, когда доказательств достаточно, чтобы обеспечить основу для действий. Но причинную связь никогда нельзя установить точно, *поэтому не может быть никаких научных оснований для принятия политических решений*. Может иметься только убеждение, что теория причинности верна. Следовательно, индуктивистский принцип, которым руководствуются при применении научных теорий, подразумевает утверждение, что политические решения требуют субъективного одобрения ученых. Индукция установила ошибочную границу между наукой и политикой” [121].

“Публичный имидж ученых был искажен их участием в формировании государственной политики...” [121].

“Хотя мы все хотели бы, чтобы научное знание использовалось с пользой, у ученых иные цели,

чем у практиков. Наука настойчиво ищет истину, но иногда непроверенные и даже опровергнутые теории подходят для действия” [121].

И, более недавно:

“Причинный вывод неявно, а иногда и явно встроен в практику общественного здравоохранения и в формулирование политики” (2013) [22].

Согласно источнику USEPA-2014 [159], “ведущий современный эпидемиолог” (см. выше цитаты) К.К. Rothman одобрял в 2005 г. предложение только представлять научные данные, оставив определение причинности для политиков [110]. (Мы лишь воспроизводим источник USEPA-2014 [159], поскольку в самой работе [110] такого прямо нет; скорее можно говорить о работе Rothman К.К., 1988 [160], и то между строк.)

Все же резюме здесь одно: есть “чистая наука эпидемиология”, которой занимаются посвященные ученые, и есть более низменная практика, с принятием решений и ответственностью, которой занимаются другие (вспомним приведенную выше притчу о философах и их домочадцах). В первой части настоящего Сообщения 4 нами рассматривалось предложение от 2019 г. добавить к критериям Хилла пункт “Последствие принятия решения” [67]. Авторы этого предложения, вероятно, не относят себя к сторонникам чистой науки. Равно как и М. Susser, придававший много значения именно социальной эпидемиологии [10].

В сообщении НКДАР-2012 (опубликовано в 2015 г.) [161] есть специальный раздел, в котором рассматриваются возможные шаги в том случае, когда гипотезы не могут быть проверены или же не были проверены либо были опровергнуты. Возможности следующие (курсив мой. — А.К.).

1. “Чисто научный подход”, как сказано в [161], заключается в исключении подобных гипотез из анализа, но он не может использоваться, когда требуются решения в области здравоохранения. Научный метод, согласно [161] со ссылкой на [162], осуществляется научным сообществом с его особыми *внутренними нормами: правдивостью, последовательностью, согласованностью, проверяемостью, воспроизводимостью, валидностью, надежность, открытость, беспристрастность и прозрачность*³⁷.

2. Создание условных прогнозов (т.е. основанных на гипотезах, которые в настоящее время не считаются доказанными) для оценки риска. Интерпретируя доступную научную информацию, исследователи могут осуществлять экстраполяции и оценки, используя научно обоснованные модели и правдоподобные предположения, и характеризовать степень неопределенности (про последнюю в радиационных дисциплинах см. в [65]). Такие научно обоснованные оценки могут

использоваться *для информирования* в процессе принятия решений³⁸.

3. Подход на основе ненаучных проблем, который может учитывать, а может и не учитывать научные выводы. В подобном случае лица, принимающие решения, основывают соображения на *нормах, внешних по отношению к науке: социальной ответственности, этике, полезности, осмотрительности, осторожности и практичности применения*. Данные соображения, хотя и важны, выходят за рамки компетенции НКДАР и упоминались в [161], как там сказано, “только для полноты картины”³⁹.

В целом трудно представить себе “чистую науку радиационную эпидемиологию” (в отличие от радиобиологии), хотя дискуссии о типе зависимости “доза — эффект” для канцерогенных последствий облучения в области малых доз (до 100 мГр излучения с низкой ЛПЭ) — линейной беспороговой, сублинейной, линейно-квадратичной, линейной с порогом или гормезисной (что реально недоказуемо — НКДАР, BEIR, NCRP [118, 157, 161, 164]), может, и следует отнести к “чистой науке”.

Сложность медико-биологических связей не поддается определению какими-либо правилами/критериями

Согласно Hofler M., 2005 [51], эвристическая ценность критериев Хилла стремится к нулю по мере увеличения сложности причинной системы и повышения уровня неопределенности для причинности. Сложные причинно-следственные системы включают множество гипотез и предположений о смещениях (bias). Если сложность (комплексность) становится очень большой, то мнение о том, следует ли применять соображения Хилла, приближается к решению путем подбрасывания монеты.

Названное положение повторено в Phillips C.V., Goodman K.J., 2006 [165]: сложные системы не поддаются простым практическим правилам.

Следует отметить, что в качестве основного подхода к оценке причинности в [51, 165] предлагается контрафактический [7, 9], т.е. критерий “Эксперимент контрафактический”, который А.В. Hill когда-то рассматривал как “самую сильную поддержку гипотезы причинности” [11]. Но даже такой сильный критерий (“предотвратимость” и пр. [7]) может не работать в сложных системах: устранение одной причины не обязательно устраняет другие причины, которые могут приводить к тому же исходу. Только при дополнительном ограничении, что никакая другая *достаточная* причина не действует, будет обеспечена дедуктивная связь между причинной гипотезой и предотвратимостью [76].

Согласно современной эпидемиологии, множество актуальных воздействий имеют комплексную причинность из необходимых и достаточных компонентов К. J. Rothman [1, 13, 53, 110, 137, 138, 143, 160], потому опасения из [76] актуальны. Что же касается радиационного фактора, то он не может выступать как необходимый компонент “созвездия” достаточной причины лучевых эффектов, поскольку для таковых, как правило, отсутствует специфичность. Если для детерминированных эффектов радиации и можно придумать некую специфичность (лучевой ожог, лучевой синдром), то для стохастических последствий облучения это невозможно [1, 8].

Мозаичность критериев вследствие их мультидисциплинарности. Недопустима никакая интеграция разнородных данных для оценок причинности

Этот крайний подход экстравагантного [6] теоретика медицины В. G. Charlton (Великобритания) из его часто цитируемой работы 1996 г. [48] подробно рассматривался нами ранее [6].

Согласно указанному автору, мультидисциплинарный и междисциплинарный подходы в эпидемиологии приводят к мозаичности. Каждый элемент мозаики, состоящий из конкретных данных, может быть оценен на научную валидность, но метод, которым эти элементы связаны-склеены, не является научным, потому что, согласно [166, 167], комбинация доказательств от разных дисциплин не может быть самостоятельной научной дисциплиной. Если пробелы в доказательствах для одной дисциплины заменяются или обходятся с помощью данных из другой дисциплины и наоборот [168], то получается, что совмещается малосовместимое. Действительно, поскольку интегрируются данные, полученные путем ряда “несоизмеримых” (или качественно различных) подходов, методологий и способов доказательности, то эпидемиология должна положиться на суждение, на “здоровый смысл”, в большей степени, чем другие науки [48].

В. G. Charlton сравнивает доказательные свидетельства в эпидемиологии с “сетью” связанных данных из множества дисциплин. Недостаточность или некорректность в какой-то ячейке не “рвет”, не устраняет всю сеть, а только ослабляет ее, ибо это *сеть*. То есть эпидемиологические гипотезы весьма слабо фальсифицируемы (согласно положениям К. Поппера [126]): противоречивые результаты могут только изменить равновесную вероятность мультифакториальной причинной обусловленности. Это объясняет длительную жизнь и устойчивость иных эпидемиологических гипотез даже перед лицом противоречащих фактов. Напротив, “настоящие” научные гипотезы построены на *цепочке* свидетельств и отдельных доказательных звеньях, а потому устранение лю-

бого звена как некорректного сразу же полностью устраняет и саму гипотезу [48].

О том, что интеграция информации может снижать ценность и важность критериев, говорили и другие авторы, однако исходя уже из иного, более субъективного аргумента [66]. В рамках подобной интеграции исследователи могут интерпретировать критерий в зависимости от того, каким образом он *соответствует доступным данным*, а не определять, *соответствуют ли данные критерию*. Отсюда делается вывод, что такие моменты должны быть проанализированы для каждой уникальной ситуации [66].

В целом приведенные рассуждения не лишены смысла, когда речь идет не об эпидемиологии, а например, о психологии или, скажем, о непроверяемых на практике ретроспективных дисциплинах. Либо о ниспровергающих или, наоборот, “открывающих” теориях типа “контактов” Э. Денникена. Но в случае подхода к оценке причинности преимущественно в качественном смысле, предусматривающего “вес свидетельств” (WoE), столь абсолютистские рассуждения делают бессмысленными многие практические шаги международных организаций, направленные на сохранение здоровья и окружающей среды: МАИР [114, 115], USEPA [45, 61, 104–109] и др. [28]. Кто-то скажет, вновь, что это “прагматизм”, а не наука, но при ином, “строго научном” подходе, скорее всего, не останется никаких реальных обсервационных дисциплин.

Экспертный субъективизм

Хотя целый ряд методологий по оценке WoE для установления причинных связей предусматривает, как отдельно, так и в комплексе с иными подходами, экспертные заключения [28], у некоторых авторов акцент на суждениях для критериев причинности “вызывает беспокойство”, поскольку “субъективные методы в науке” должны применяться как можно реже (Burch P.R., 1983 [169]). В определенном смысле это верное заключение, если не придавать ему оттенок абсолюта. Скажем, даже при применении одного и того же комплекса критериев к одному и тому же эффекту могут иметься разночтения в выводах у разных исследователей. Выше упоминался подобный пример связи между употреблением алкоголя и раком молочной железы, разобранный в [43, 91]⁴⁰.

“Классический подход уязвим для субъективности при оценке доказательств и манипулировании доказательствами, и заинтересованные стороны, потенциально затронутые выводом о том, что связь является или не является причинной, могут занять противоположные позиции по интерпретации доказательств” [22].

Как сказано в [173], использование комплекса критериев, порой, реализуется в цитирование ре-

зультатов “за” или “против” причинной гипотезы, сводясь только к профессиональному суждению. В исследовании [43] и нами ранее [2, 6, 8, 10] указывалось, что применение разными авторами девяти критериев Хилла не отличается унификацией: то или иное положение может опускаться без всяких объяснений, в результате число критериев, а также порядок их значимости, сильно варьируют в зависимости от понятий и суждений исследователей.

“Если метод установления общей причинности позволяет аналитику решать *ad hoc*, какие критерии необходимы для данного набора данных *posteriori*, результатом является не что иное, как личное мнение, маскирующееся под философски обоснованное, объективное толкование” [34].

“Точки зрения (viewpoints) для суждения”, как рассматривал А.В. Hill критерии, представляют собой “тонкий переход к субъективизму”. “Принимая субъективную интерпретацию вероятности, мы переносим объект интерпретации с наших теорий о причинности патологии на наши личные убеждения” [123].

“Причинные критерии и логика полагаются на наилучшее профессиональное суждение (Best Professional Judgment; BPJ), чтобы синтезировать линии доказательства” [105].

“Качественные критерии подвержены когнитивным ошибкам” [20].

Есть критика подобного рода и у К.В. Rothman [53]: “Контрольные списки (checklists) придают обманчивый вид и бессмысленный авторитет изначально несовершенному и творческому процессу”.

Согласиться со столь узкой трактовкой вряд ли возможно. Еще в 1983 г. А.М. Lilienfeld в ответ на подобные претензии указал, что вопрос суждения, который выходит за рамки статистической вероятности, относится не к критериям, а к науке вообще. “Можно применить вероятность к результатам конкретного эксперимента или обсервационного исследования, но невозможно установить вероятностное утверждение и доверительные ограничения на истину научной гипотезы. Основным здесь является то, что демонстрация причинности зависит от синтеза наборов данных разных типов” [129]⁴¹.

Даже величина доверительных интервалов — это дедуктивный выбор [174], т.е. вопрос суждения.

Дальнейшая критика критериев причинности более узка и касается уже не концептуальных проблем, а конкретных моментов, нередко субъективных.

Критерии причинности нечетко описаны, порой совпадают и даже противоречат друг другу

“Нечетко описаны и совпадают” — согласно источнику [82] со ссылкой на работы [175–177], среди которых две первые нам недоступны, а в

пособии [177] ничего подобного не обнаружено, равно как и в его третьем издании [59]. Относительно претензии “совпадают” — уже рассматривалось в [3, 6–9].

“Конфликты критериев” нашел М. Susser [41], и это повторили за ним в обзоре [49]. Сказано [41], что сугубо специфичная причинная связь, “которая приближается один к одному”, нередко является искусственным творением. Артефакт следует из обнаружения эффектов какого-либо агента и последующей реклассификации эффектов по отношению к указанному агенту, т.е. задним числом. Выходит, что конкретность является следствием, а не предшествующим фактом обнаружения причины: причина привела к критерию, или сам критерий создал причину? Иными словами, М. Susser, озвучив “обратную причинность” [5, 8], полагает, что здесь критерий “Специфичность” противоречит критерию “Временная зависимость”.

Аргумент и пример довольно замысловатые и приведены нами как бы “для коллекции”. Хотя формально придумать случаи конфликтов критериев можно немеренно, если взять, к примеру, пункты “Биологическое правдоподобие” и “Согласованность” с текущими фактами и теоретическими знаниями”, с одной стороны, и эпидемиологические ассоциации — с другой. О том, что имеются реальные, но биологически неправдоподобные зависимости, равно как и наоборот, а также о том, что нередко RCT противоречат результатам эпидемиологических исследований, отмечалось нами ранее [6, 9].

В обзоре [49] все это изложено, вновь [6, 10], в оруэлловском стиле: “Возможность того, что причинность подтверждается нарушением причинного критерия, или выполнение критерия для уменьшения причинности”. Речь идет, в частности, о разобранном нами в [8] негативном контроле при тестировании причинности, основанном на отсутствии специфичности⁴².

Критерии — только для ассоциаций в эпидемиологии

“Ученые в наши дни склонны придерживаться вежливой фикции, что все науки равны. ...мы говорим так, как будто область и методы исследования каждого ученого [в его области] так же хороши, как и у всех других ученых, и, возможно, немного лучше. Это заставляет всех нас сердечно рекомендовать друг другу правительственные субсидии”.

Platt J.R., 1964 [179]⁴³

На основе изложенного нами ранее [1–10], это представляется как бы самоочевидным, но, по-

рой специально подчеркивается некоторыми авторами [33, 51, 173, 180]. Однако критерии Хилла используются для определения как индивидуальной причинности (что уже не эпидемиология, а медицина) [10], так и для экспериментов на животных [9, 10].

Несмотря на практическое применение, есть сомнения в том, насколько адекватно критерии Хилла способны тестировать гипотезы в экспериментальных исследованиях, например по оценке МОА — “Способа действия” фактора — в экологии, экоэпидемиологии и экотоксикологии (см. прим. 22) [180].

Но — тестируют ведь [9, 10].

Нет проверки качества исходных данных, на основе которых применяются критерии

В 1979 г. записной критик и диспутант, доньяне большой авторитет в эпидемиологии и ЕВМ, A.R. Feinstein⁴⁴, предъявил свои претензии к критериям Хилла [79, 80] (частично мы рассматривали это ранее [6, 9]). Главным является то, что исследования различного эпидемиологического дизайна поставляют “входные данные в черные ящики” критериев, и нет отдельных критериев качества ни данных, ни используемых методов. Якобы в отсутствие четко сформулированных научных стандартов (при введении в “черный ящик”), использование критериев предполагает, что решения о причинной связи требуют только набора чисел, которые имеют правильный размер и правдоподобные коннотации (connotations) [79, 80].

Со ссылкой на пособие Rothman K.J., Greenland S., 1998 [138], в работе Gori G.V., 2004 [140] развиваются сходные положения. Сказано, что удивительно, почему эпидемиологи не включили в число причинных критериев основания для уверенности в эпидемиологических исследованиях, а именно: что измеренное — это то, что действительно собирались измерить, причем с необходимой точностью и статистической ошибкой, и что систематические уклоны (bias) и конфаундеры контролировались в максимально возможной и достаточной степени.

В 2015 г. аналогичные мысли про необходимость контроля за качеством данных были высказаны и другими авторами, при использовании адаптированных критериев Хилла для экоэпидемиологии и экотоксикологии [186].

В первой части настоящего Сообщения 4 [10] и здесь выше было видно, что некоторые авторы попытались ответить на подобные претензии:

- Ввели критерий “Отсутствие альтернативных объяснений” (т.е. уклонов и конфаундеров) [10];
- Добавили к критериям иерархию доказательности дизайнов в областях ЕВМ и эпидемиологии [102] (см. выше и табл. 3);

- Расширили список критериев включением систематического обзора и мета-анализа [90].

Насколько все это целесообразно, предоставим судить читателю. Поскольку, начиная от Feinstein A.R., 1979 [79, 80], озвучивались какие-то сугубые банальности. Каждому ясно, что исходные данные должны быть корректными и корректно полученными.

Нет экспериментальной проверки действительности критериев

“В контролируемом испытании, как и во всех экспериментальных работах, нет необходимости в [таком] поиске точности, чтобы выбрасывать из окна здравый смысл”.

Hill A.B., 1963 [116]⁴⁵

Как указано в [22], в идеальном мире установление причинности следовало бы выполнять с помощью RCT, на которых и должны были бы основываться решения в области здравоохранения и социальной политики. Но ясно, что RCT часто неэтичны, непрактичны или слишком продолжительны [22, 118, 183–185] для базирования на них своевременного принятия решений. Поэтому используются обсервационные, эпидемиологические исследования и критерии причинности, чему и посвящен весь цикл наших сообщений [1–10].

Но насколько использование критериев Хилла для установления причинности ассоциации работает на деле? Проверяли ли этот момент и как?

Ясно, что кроме “Временной зависимости” наиболее адекватно будет работать критерий “Эксперимент контрафактический”, т.е. наблюдение за эффектом, когда его гипотетическая причина по тем или иным причинам (естественным или так называемым “манипулятивным” [26]) ослаблена либо устранена [5, 8]. Есть даже предложение свести все критерии причинности преимущественно к манипулятивным подходам [26].

Вопросом проверки действительности критериев Хилла озаботились еще в 1988 г. [123, 148], хотя и отмечалось, что не имеется методических стандартов, с которыми их применение можно было бы сравнивать в эпидемиологии [123]. В 2004–2005 гг. ранее цитируемые нами [2, 6, 8–10] C.V. Phillips и K.J. Goodman, отрицающие применение руководящих правил каузальности, заявили, что, по их данным, валидационной проверки причинных критериев не проводилось [18, 33]. Позже, в 2007 г., сходное мнение было высказано и про применение причинных критериев для оценки экологического риска [20].

Вопросы, таким образом, ставились уже давно (1988–2007), и они так и остались в литературе. Но выше было видно, что в работе Swaen G., van

Amelvoort L., 2009 [55], во-первых, была разработана методика рангового взвешивания критериев Хилла, и, во-вторых, проводилась ее проверка путем оценки вероятности канцерогенных эффектов для 159 агентов, выбранных по списку МАИР (IARC) в категориях 1 и 2А (т.е. с наибольшими рисками). Частота согласованных (точных) прогнозов составила 82%. Модель верно классифицировала 89% канцерогенов категории 1 и 71% канцерогенов категории 2А.

И можно было бы сказать, что наконец-то проведена экспериментальная проверка применения критериев Хилла, если бы не возможности “круговой логики” [112, 113]. Ведь МАИР часто использует для подтверждения выводов об опасности соединений именно критерии Хилла [114, 115].

В то же время можно вспомнить значительный пласт работ по сравнению одних и тех же медико-биологических эффектов, выявленных в наблюдательных исследованиях и в РСТ. Хотя в отдельных работах продемонстрирована гетерогенность результатов сравнения (эффекты больше – меньше – равновелики; сводки см., например, в [187–189]), в Кокрейновском систематическом обзоре от 2000 г. [187] интегрирующим заключением было то, что средние результаты наблюдательных исследований оказались “удивительно сходны” с результатами РСТ. Есть и другие исследования с аналогичными выводами [188], в том числе мета-анализ мета-анализов [189]⁴⁶.

Критерии “обременены оговорками и исключениями”

“А если бы он вез патроны?”

Кино “Невыдуманная история” (1963)

Представленная в эпиграфе сентенция уже использовалась нами ранее [6, 7, 10], но не было обнаружено ничего лучше для отображения сути ситуации, рассмотренной в настоящем подразделе. Поэтому мы повторяем данную фразу опять. Согласно Hill A.V., 1966 [190], где процитирован A. Gide, “все было сказано раньше, но, поскольку никто не слушал, сказанное следует повторить”.

“Эти критерии, предложенные Хиллом, обременены оговорками и исключениями”. Данная фраза, на которой основывается отрицание каких-либо правил причинности, согласно [121], имела место уже в работе Rothman K.J., 1982 [191] и дожила почти в таком виде до публикаций 2005 г. [52, 110] и до 2–3 издания “Modern Epidemiology” от 1998 г. и 2008 г. [13, 138]⁴⁷. Следует отметить, что в последнем пособии по эпидемиологии Rothman K.J., 2012 [53] резюмирующие акценты смягчены и, хотя пригодность критериев Хилла для причинного вывода отрицается, признается целесообразность их применения при проверке гипотез⁴⁸.

Ранее нами указывалось [6], что K.J. Rothman и S. Greenland для каждого критерия Хилла, включая необходимость самой ассоциации [1, 3, 5, 6, 10], находили некое исключение, порой головоломное. В результате получалось так, что ни один критерий (кроме “Временной зависимости”) не является даже слабым “пунктом”, позволяющим иметь какие-то суждения [13, 52, 53, 110, 137, 138].

Фразы или конкретный материал об исключениях, не подтверждающих тот или иной критерий, рассыпаны в работах разных авторов. Даже для пяти критериев из Сообщений Главного врача США о последствиях курения от 1964 г. и 1982 г. [31, 32, 192] почти каждым диссидентом, отрицавшим связь между курением и раком легкого (см. в [2, 10]), предлагались свои “патроны”, опровергающие какой-либо руководящий принцип [2, 169, 193]. То же – для девяти критериев Хилла [18, 26, 51, 72, 78, 82, 86, 121, 139, 165, 194, 195].

Попытки изо всех сил найти исключения к отдельным пунктам, чтобы опровергнуть все в целом, иной раз напоминают начетничество. Это, как если бы кто отрицал пятиборье потому, что для бега всегда может найтись в виде исключения безногий, для стрельбы – плохо видящий, для фехтования – безрукий, а для плавания и конного – не умеющий плавать и скакать. Или тоже безногий. Особо отличился здесь такой авторитет эпидемиологии, как K.J. Rothman, если не считать диссидентов от вреда курения.

Ранее нами разбирались подобные исключения по каждому критерию в [1, 3, 6–10], хотя и не все. Некоторые примеры похожи на пародии и, потому, заслуживают приведения.

- “Ассоциация”. Стандартизованная частота смертности от рака легкого у финских мужчин в 1960–1961 гг. была вдвое выше, чем у белых мужчин в США, тогда как потребление сигарет в 1950 г. в Финляндии было вдвое меньше, чем в США. Еще вопрос: если канцерогены табачного дыма – универсальны, то почему одни типы рака положительно связаны с курением, а другие, хотя таких и мало, – отрицательно? И многое другое в этом роде (Burch P.R., 1983 [169]).

- “Сила связи”. “Большие эффекты почти всегда связаны с ошибками и смещениями (bias)”. Эти рассуждения из Ioannidis J.P., 2016 [195], повторенные в Cox L., 2018 [26], альтернативны эпидемиологическим основам причинности [3, 8, 10], да и логике.

- “Постоянство ассоциации”. Невыполнение критерия не исключает причинной связи: переливание крови может вызвать ВИЧ-инфекцию, но оно не постоянно это делает, поскольку вирус также должен присутствовать (Rothman K.J., Greenland S., 2005 [52, 110]; Rothman K.J. et al., 2008 [13]). Чтобы придумать подобный аргумент

против воспроизведения данных, надо, конечно, иметь неординарное мышление.

- “Временная зависимость”. Причина *C* предшествует предполагаемому эффекту *D*. Однако обратный порядок времени не является доказательством против гипотезы, что *C* может привести к *D* (Rothman K.J., Greenland S., 2005 [52, 110]; Rothman K.J. et al., 2008 [13]). Без комментариев.

- “Биологический градиент”. “Витамин Е демонстрирует эффект двуликого Януса”: порядка 70% исследованных доз снижают смертность, а порядка 30% — увеличивают ее (Ioannidis J.P., 2016 [195]). Имеется в виду — какая тогда получается зависимость “доза — эффект”? Еще [169]. Курильщики можно разделить на две категории: социальные и привычные, конституционные. Социальные курильщики, как правило, являются легкими по пристрастию и с готовностью бросают курить; привычные, *генетически предрасположенные*, как правило, являются заядлыми курильщиками. Следовательно, в группе легких курильщиков, с малым числом сигарет, будут преобладать социальные курильщики, и связь с раком легкого будет относительно слабой, а в группе заядлых курильщиков, курящих много, будут преобладать привычные, генетически предрасположенные, и связь с раком легкого будет сильной. Отсюда, в целом по популяции, и наблюдается соотношение “доза — эффект” (Burch P.R., 1983 [169]). То есть связь между числом сигарет и смертностью от рака легкого, достигающая $RR = 40-60$ [3, 31, 73, 192], получается “кажущейся”.

- “Биологическое правдоподобие” и “Согласованность”. Много примеров нами приводилось в [6, 9]. Вот еще, порельефнее. Предлагается ответить на следующие вопросы: а) “Если наблюдаемая ассоциация соответствует существующим знаниям, присвоили бы вы ей меньший вес (по сравнению с весом существующих знаний), если бы ваши наблюдения не соответствовали существующим знаниям?” и б) “Если наблюдаемая ассоциация не соответствует существующим знаниям, присвоили бы вы ей более высокий вес (по сравнению с весом существующих знаний), если бы ваши наблюдения соответствовали существующим знаниям?” (Cox D.R., Wermuth N., 1996 [196]; цитировано по [51]).

- “Эксперимент контрафактический”. Все исследования по снижению частоты смертности от рака легкого при отказе от курения касаются бросивших курить самостоятельно. Конституционная гипотеза предсказывает, что бросившие курить будут, как правило, не привычными, заядлыми курильщиками. Исследования оставшихся курение до того, как они это сделали, по сравнению с продолжающими курить, показывают, что в среднем это разные группы населения со многими различными чертами (Burch P.R., 1983 [169]).

- “Аналогия”. Связана с изобретательским воображением исследователей, которые могут найти аналогии всюду (Rothman K.J., Greenland S., 2005 [52, 110]; Rothman K.J. et al., 2008 [13]). Между тем метод молекулярной аналогии — один из подходов при оценке канцерогенности или токсичности неизвестного соединения МАИР, токсикологическими и экологическими организациями [9].

Вероятно, можно добавить и еще примеры, хотя мы, похоже, здесь и ранее [1, 3, 6–10], извлекли все близко к возможному. Изобретательность впечатляет, но возникает мысль: если восемь из девяти критериев (хотя и для “Временной зависимости”, как видно выше, не все однозначно) неабсолютны по отдельности, пробовал ли кто-то найти такую причинную ассоциацию, которая не укладывалась бы во все восемь пунктов? Этого вопроса мы не нашли ни у одного автора сотен публикаций за около 60 лет.

Тем не менее нечто близкое изложено в Guzelian P.S., 2005 [34], где критикуется приведенная выше критика: “Утверждения о том, что каждый из критериев Хилла можно обойти (обычно изречаемые авторитетно, без подтверждений), оказываются нерасчетливыми (improvident), если целью является установление причинности”⁴⁹.

Наконец, рассмотрим, порой кратко, что же предлагается взамен критериев тогда, когда поставить прямой эксперимент невозможно.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КАУЗАЛЬНОСТИ ВНЕ ПРИЧИННЫХ КРИТЕРИЕВ

Помимо критериев причинности, в эпидемиологии (разных направлений) известны иные каузальные модели и подходы, ставшие относительно известными только в последние десятилетия. Насколько они востребованы в реальных исследованиях и при формировании практических рекомендаций — вопрос иной; мы его уже отчасти рассматривали [1] и рассмотрим еще. Можно, как сказано выше, следовать “последней эпидемиологической моде”, отринув “критерии великого светила прошлого [A.V. Hill], напоминающие “научные” методы Темных веков (Dark Ages)” [33], но насколько это реально? Ведь от качественного, иллюстративного подхода до реально дела путь не близкий. На это указывал еще M. Susser, рассматривая “Popperian Epidemiology” [197] (см. в [9]; прим. 36).

Есть источники, в которых был выполнен обзор, использованы или просто перечислены известные модели причинности в эпидемиологии [12, 13, 19, 24, 35, 67, 133, 139, 198–207]. Помимо англоязычных, имеется польский (2009) [204], французский (2014) [205] и японские (2009–2018) [206, 207] (и др.) обзоры. Для русскоязычных ис-

Компонентные достаточные причины эффекта

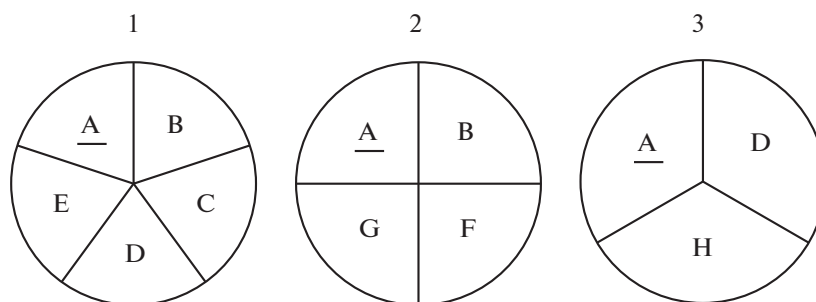


Рис. 1. Модель SCC (Sufficient-Component Cause model), или “Causal Pie”, т.е. “Пирог причинности” К.Ж. Rothman (составляющие достаточной компонентной причины эффекта). Наша модификация [1] исходной схемы (иное число секторов сравнительно с оригиналами [13, 53, 110, 137, 138, 143, 216, 217]).

Fig. 1. Model SCC (Sufficient-Component Cause model), or “Causal Pie”, that is, K.J. Rothman (constituents a sufficient component cause of the effect). Our modification [1] of the original scheme (a different number of sectors compared to the originals [13, 53, 110, 137, 138, 143, 216, 217]).

точников ничего подобного обнаружено не было, причем не только для публикаций по эпидемиологии, включая все известные нам пособия по предмету. Поэтому, как бы ни были, порой, кратки и/или недостаточны в формализованном плане приведенные ниже данные (кроме сведений про модель SCC), представленный нами материал, вероятно, является первым обобщающим обзором на русском языке. Насколько это нужно при сложившемся положении вещей, сказать трудно.

В целом каузальные подходы в эпидемиологии вписываются в следующий перечень причинности для этиологии заболеваний [208]: вероятностная, детерминированная и смешанная. Критерии причинности, что не раз нами рассматривалось [1–10], входят в первую категорию.

Модель достаточной компонентной причины К.Ж. Rothman: детерминизм

Исторические вехи

Оригинальное наименование: “Sufficient-Component Cause model of Rothman” или “Модель SCC”. Эта модель отчасти разбиралась нами в обзоре [1], при обсуждении типов причин в медико-биологических дисциплинах. Некоторые аспекты, в том числе декларативная значимость положений К.Ж. Rothman для современной эпидемиологии, были затронуты здесь выше.

Корни понятия о многопричинности явлений явно уходят в глубь веков, но в качестве исходного источника всюду [13, 133, 139, 143, 208] называются положения J.S. Mill (1806–1873; Англия) от 1843 г., согласно которым реальная причина эффекта (достаточное условие) является совокупностью ряда условий (необходимых, но недостаточных по отдельности) [209]. Далее эти понятия

разрабатывались философом J.L. Mackie (1917–1981; Великобритания) с его известной концепцией INUS (“Insufficient and Non-redundant part of an Unnecessary but Sufficient condition”) в статье 1965 г. [210] и, затем, в монографии 1974 г. [211]⁵⁰. (Кроме того, идея о комплексности и взаимодействии различных причин для единого следствия была выдвинута в работе Lewis D., 1973 [214], также в философском аспекте; эта временная веха упомянута в [51]).

Подход J.L. Mackie к причинам, связанным с состояниями INUS, не был разработан специально для эпидемиологических целей, но оказалось, что он имеет много общего с методами данной дисциплины [21].

Суть модели SCC К.Ж. Rothman и примеры

В 1976 г. К.Ж. Rothman, будучи в возрасте 31 года, впервые представил свою графическую модель SCC [215], которая позже воспроизводилась в его (как правило, вместе с S. Greenland и, порой, другими соавторами) публикациях и монографиях, вплоть до минимум 2014 г. (когда К.Ж. Rothman было 69 лет) [13, 53, 110, 137, 138, 143, 216, 217] (рис. 1). Та или иная модификация диаграммы (“Causal Pie” – “пирог причинности”, более похожий на торт) приводится почти во всех современных пособиях и обзорах по эпидемиологии [21, 24, 27, 40, 56, 57, 59, 177] (и др.; перечислены только ранее использованные источники).

Концепция основывается на том, что большинство причин являются компонентами, составляющими достаточные причины, но сами по себе они недостаточны. К.Ж. Rothman упоминает “созвездие (constellation) явлений (на рис. 1 – сектора), которое является достаточной причиной (на рис. 1 – круги). Причем и все “созвездие”



Рис. 2. Модели SCC для трех компонентных достаточных причин: а – туберкулеза [1]; б – рака легкого у работников ядерной индустрии (подробности в тексте).

Fig. 2. SCC models for three component sufficient causes: a – tuberculosis [1]; b – lung cancer in nuclear workers (see text for details).

дие”, и его компоненты, называются “причинами”. В результате термин “причина” сам по себе не указывает, будет ли явление достаточной причиной, или же компонентом достаточной причины [110, 215].

Из рис. 1 видно, что один компонент – “А” – является *необходимым*: он входит во все причинные созвездия. На рис. 2, а представлен такой пример [1]: инфицирование бактерией туберкулеза входит во все достаточные компонентные причины данного заболевания, вкуче с иными, уже не необходимыми, но достаточными, компонентами.

Ранее [1] нами рассматривался вопрос: “Может ли радиация быть необходимым компонентом “созвездия” достаточной причины тех или иных лучевых эффектов?” Судя по всему, нет, ибо известно, что для радиационных эффектов на подобных уровнях отсутствует специфичность. Нет такой патологии или изменения, которое индуцировалось бы исключительно облучением, но не каким-то иным фактором (хотя бы активными формами кислорода), равно как нет и соответствующего лучевого биомаркера [65, 118, 157, 161]. Некоторым исключением могут являться лучевые

ожоги, которые имеют отличия в своем развитии, терапии и прогнозе от других ожогов [161, 218]; иным исключением будет, вероятно, лучевой синдром [218].

В обзоре [1] отсутствие лучевой специфичности эффектов иллюстрировалось нами схемами компонентных достаточных причин радиогенных раков (сходную модель можно построить для лейкозов) и лучевых сердечно-сосудистых патологий. В настоящей публикации мы представляем модель SCC для рака легкого у работников ядерной индустрии (рис. 2, б).

Ядерные работники могут подвергаться воздействию внешнего облучения, инкорпорированных радионуклидов (в частности, ^{239}Pu), асбеста, химических соединений, а также курения [219, 220]. Все эти агенты способны вызывать рак легкого, в том числе в комбинациях друг с другом [118, 221]. Но ни один из них, включая внешнее и внутреннее облучение, не является *необходимой* причиной названной патологии, что иллюстрирует “созвездия” на рис. 2, б. Более того, некоторые “достаточные” причины, сами по себе, возможно, индифферентные, способны влиять на эффект других компонентов, как это видно для

второго круга-“созвездия”. Может наблюдаться даже синергия [215] (пример: воздействие радона и курения [65, 118, 161, 221]). Или модуляция: менталитет, жизненные привычки и установки, могут отражаться не только на интенсивности курения и потребления алкоголя, но даже на накопленной дозе радиации. Так, для японских работников атомной индустрии показана связь между уровнем поглощенной дозы, с одной стороны, и курением, а также алкоголизмом, с другой. Оказалось, к тому же, что для более высоких дозовых групп частота прохождения плановой рентгенодиагностики была ниже [222]. Есть также ассоциация между дозой облучения и частотой смертности от нерадиационно-обусловленных патологий (цирроза печени, рака ротовой полости и глотки, психозов и внешних причин) у работников ядерной индустрии Франции (имитация зависимости “доза-эффект” алкоголем) [223].

Иными словами, менталитет может увеличивать накапливаемую дозу радиации, способствуя, вероятно, согласию на более опасные работы и меньшему следованию нормам безопасности.

Наконец, как видно по третьему кругу-“созвездию” на рис. 2, б, где представлены только нелучевые факторы, не все компоненты достаточной причины могут быть известны. Для рака легкого вероятны и неидентифицируемые генетические причины, хотя ныне выявлены и конкретные гены предрасположенности (например, CYP1A1 T3801 [224]). Но модель К.Ж. Rothman сильна тем, что для уменьшения неблагоприятного эффекта (“профилактических целей” [27]) порой не обязательно знать все причинные компоненты: достаточно устранить только одну [19, 27, 40, 53, 81, 86, 110, 215]. Скажем, курение – на рис. 2, б видно, что этот фактор входит во все причинные “созвездия”. Можно вспомнить также пример середины XIX в., когда J. Snow устранил эпидемию холеры в Лондоне путем заглушки конкретной водоразборной колонки. Микробная теория патологий тогда еще не была известна (см. в [6, 9]).

Устранение достаточной причины синонимично устранению биологического начала патологии, поскольку таковая начинается, когда последний компонент причины “встает на свое место”. Биологическое начало болезни не обязательно является синонимом появления симптомов или клинического диагноза; последние события могут произойти спустя длительное время после биологического начала. Например, переход от ВИЧ-инфекции к СПИДу (без лечения) может занять более десяти лет [40]. То же самое можно сказать и про развитие радиационного канцерогенеза, модулируемого в течение десятков лет множеством причин [65, 118, 161, 221] (рис. 2, б).

Компонентные факторы, условия или события могут действовать и одновременно, и последовательно, как в случае инициаторов и промоторов рака [27]. Они могут проявляться весьма разнесенно друг от друга по времени. Одни факторы могут быть отдаленными, а другие – непосредственными причинами. Например, модель SCC для рака молочной железы включает ген *BRCAl*, ранний возраст менархе, поздние роды и заместительную гормональную терапию во время менопаузы, что охватывает почти всю жизнь [40].

Сила причинного фактора в модели SCC зависит от распространенности (prevalence) дополнительных компонентов в одной и той же достаточной причине. Но эта распространенность часто обусловлена привычками (custom), обстоятельствами или случайностями, не являясь научно обоснованной характеристикой [215].

Модель SCC также иллюстрирует понятие “*сильные*” и “*слабые*” компонентные причины. Компонентная причина, которая может завершить весь комплекс достаточной причины (т.е. 1–3 на рис. 2), но – только вкуче с другими компонентами с *низкой распространенностью*, является “*слабой причиной*”. Наличие подобной компонентной причины приводит к изменению вероятности исхода незначительно, от нуля до значения чуть более нуля, что отражает редкость дополнительных компонент. Но если такие дополнительные причины не редки, а почти повсеместны, то это делает компонентную причину, завершающую вместе с ними весь причинный комплекс, “*сильной*”. Слабая причина приносит лишь небольшое увеличение риска заболевания, тогда как сильная причина значительно увеличит риск [215].

*Модель SCC означает детерминизм.
“Особость” методике К.Ж. Rothman*

Факт детерминистских воззрений К.Ж. Rothman, что редкость для эпидемиологов [35, 42, 133, 141, 144, 146, 225–228], освещался здесь выше, равно как и в предыдущих наших обзорах [1, 6]. Для К.Ж. Rothman (в том числе с соавторами) вероятностная модель только отражает незнание конкретных индивидуальных детерминант риска (2008) [13]:

“По нашему незнанию, лучшее, что мы можем сделать при оценке риска, – это классифицировать людей в соответствии с измеренными показателями риска, а затем назначить средний риск, наблюдаемый в группе, людям в этой группе. По мере расширения знаний или спецификации дополнительных индикаторов риска, его оценки, присвоенные людям, будут отклоняться от среднего значения в зависимости от наличия или от-

сутствия других факторов, предсказывающих результат”⁵¹.

Многие авторы отмечают строгий детерминизм модели SCC [86, 133, 142, 198, 227, 228]: “случайность является эвфемизмом нашего невежества” [225, 227] (и в этом роде [142]).

К.Ж. Rothman и S. Greenland выводят свою методологию эпидемиологических исследований на основе отрицания индуктивных подходов и руководящих принципов причинности, означающих вероятностную платформу. Но как в этом обсервационном хаосе множества действующих факторов, конфаундеров и смещений (bias) оценить истинную причинность ассоциаций? Если не использовать некие разработанные пункты/принципы/критерии?

Указанные авторы:

1) отрицают первостепенную значимость формальных статистических подходов (“вероятностей”, т.е. значений p или “правдоподобия” – likelihood) [13, 110, 138, 229, 230];

2) придают основное значение тестированию выдвигаемых гипотез [13, 110, 230], т.е. “Popperian Epidemiology”. Насколько можно понять, исследователь должен придумать все возможные компоненты достаточной причины, причем в разных вариантах, и потом тестировать свои гипотезы с помощью различных подходов;

3) особая важность отводится количественной, а не качественной вероятности, т.е. доверительным интервалам, а не значениям p [13, 110, 229, 230]. Акценты ставятся на точности стратификации, измерении ошибки определения, погрешностях и пр. [13, 110, 138, 229]: “Краеугольным камнем научных испытаний является опора на измерения” (Rothman K.J., 1986 [229]);

4) вследствие детерминизма, по-видимому, существует необходимость найти все конкретные компонентные причины и определить их эффекты.

Более нам не удалось понять, что же еще подразумевалось К.Ж. Rothman и S. Greenland в их методологии, кроме отрицания критериев причинности. По виду перечисленное – стандартные эпидемиологические методы и подходы, но с упором на более точное и углубленное, количественное тестирование изобретенных гипотез:

“Требуется гораздо большее, чем использование списка критериев. Вместо этого следует применять тщательную критику с целью получения количественной оценки общей ошибки, которая затрагивает исследование. Этот тип оценки не тот, который может быть легко выполнен кем-то, у кого нет навыков и подготовки исследователя, знакомого с предметом и применяемыми научными методами. Ни одно из них не может быть легко применено ни судьями в суде, ни также учеными, которые либо не обладают необходимыми

знаниями, либо не имеют времени, чтобы вникнуть в работу” (2005) [110]⁵².

То есть что-то вроде “Бороться и искать, найти и не сдаваться”.

Сказанное, на наш взгляд, несколько замысловато, но банально в плане решения задач обсервационных дисциплин. Хотя, как отмечалось выше, ряд авторов и полагают, что современная эпидемиология основывается на воззрениях и модели К.Ж. Rothman [19, 86, 142] (статьи 2006–2019 гг.; см. прим. 32–34). Если кто-то лучше понимает особенности “метода К.Ж. Rothman” (порой с соавторами), то всегда сможет добавить сведения и уточнить наш обзор. А пока, в который раз, остается пространство для конъюнктуры: если никакие причинные критерии, включая даже “Силу связи”, не выполняются, то и не надо: достаточно, чтобы методика включала “правильную стратификацию”, “углубленные оценки” погрешностей, доверительные интервалы и тестирование тех гипотез, которые пришли в голову. То есть нечто и так известное и как бы распространенное. Но – с опорой на мировые авторитеты в эпидемиологии.

Преимущества модели SCC

1. Может идентифицировать мультифакторальную причинность патологии и эффектов [158, 228]. Модель SCC полезна для большинства видов рака, когда как наследственные (генетические), так и приобретенные (экологические) факторы риска играют роль в многоступенчатом процессе канцерогенеза [81]. Попытка оценить долю восприимчивости популяции к некоему воздействию имеет мало смысла, если причинную связь основывать на вероятности, так как роль играет множество факторов и даже случайности [227]. Модель SCC, согласно [228], “отвечает концепции здравого смысла”, объясняя, почему, скажем, кто-то из заядлых курильщиков дожил до 95 лет без рака легкого. Это произошло не только из-за удачи, но и из-за отсутствия одной или нескольких компонентных причин. Здравое понимание данной концепции полезно для политики профилактики заболеваний [228]⁵³.

2. Позволяет выполнять профилактические меры (устранять значительный пул эффекта) путем блокирования даже одного причинного компонента в случае его распространенности [40, 81, 158].

3. Объясняет эффект, когда причинные компоненты в цепочке, как сказано выше, далеко разнесены во времени (отдаленные и непосредственные причины) [40]. Модель SCC адекватна для понимания механизмов индукционного периода [228].

4. Делает понятным различную степень силы связи для разных популяций и в разных условиях,

поскольку сила эффекта для одной компоненты может зависеть от распространенности других компонент [19, 215].

5. Способствует изучению редких заболеваний. Редкие патологии должны иметь редкие причины или нуждаться в большем причинном поле, либо – в определенной последовательности событий, которые происходят редко [228].

6. Делает понятным аддитивность, синергию или антагонизм компонентных причин [228].

Недостатки модели SCC

Критика воззрений К.Ж. Rothman встречается у ряда авторов, как эпидемиологов, так и философов науки, но в большинстве своем присутствует нечеткость, многословность, порой просто “поток сознания”, как это отмечалось нами ранее и для рассуждений вокруг критерия “Биологическое правдоподобие” [6]. Иной раз нелегко понять, что же хотели сказать авторы. Одни находят одно, другие – другое; похоже, что за 45 лет (с первоисточника Rothman К.Ж., 1976 г. [215]) никто не озаботился свести возражения воедино. Мы попытались собрать все и провести систематизацию, хотя и нет уверенности в ее удовлетворительности.

1. При наличии нескольких *достаточных* компонентных причин наблюдается трудность не только при диагностике (поскольку любое “созвездие” может вызвать патологию), но и при оценке воздействия каждого отдельного компонента на популяцию [21, 231].

2. В реальной жизни трудно вычленить действующие на популяцию факторы – компоненты причины, равно как оценить силу их эффекта, если последовательно исповедовать детерминизм. J.N. Morris, автор известной статьи по эпидемиологии от 1955 г. [232] и, затем, одноименной монографии от 1957 г. [233]⁵⁴, в 1988 г. [235] “высоко оценил” первое издание “Modern Epidemiology” под авторством К.Ж. Rothman [137], но отметил, что “как руководство по современной эпидемиологии книга имеет серьезные ограничения”. Указывалось, что главными детерминантами здоровья популяций и подгрупп в них являются экономические, социальные и культурные факторы. Эпидемиологические данные выводятся из исследований популяций и групп как единиц, а не из совокупности индивидуумов с их различными атрибутами [детерминизм]. Это, плюс лабиринт (maze) взаимосвязанных переменных, влияющих на уровень жизни, и множество другого “шума”, часто приводит к неприемлемой неопределенности, а у К.Ж. Rothman нет ответа на такие вопросы [235].

3. Отмечались непрактичность [228] и метафизичность (т.е. отрыв от эмпирического подтвер-

ждения) [225] детерминистской модели SCC. Согласно Davey Smith G., 2019 [142], мысль, что с увеличением знаний можно приблизиться к определенности – это воплощение преувеличенной “персонализированной медицины”, для которой есть множество серьезных, порой непреодолимых ограничений [236, 237]. В частности, для того, чтобы фактор риска давал разрешимость на индивидуальном уровне, величина RR должна достигать порядка 50 [158, 199].

Не имеет значения, считать ли незнание онтологическим (существуют ли действительно непредсказуемые процессы, ведущие к патологии?) или же эпистемологическим (невозможно собрать адекватные данные для определения причинности на индивидуальном уровне) [142]⁵⁵. “Базовые эпидемиологические и биологические рассуждения – это серьезные препятствия для приближения... к “святому Граалю” – нулевым или единичным значениям [индивидуального] риска” [142, 236]. О “мифопоэтике персонализированной медицины” [142] говорилось также выше.

4. В эпидемиологии практически не известны достаточные причины [198, 228]. Наблюдаются просто тенденции к достаточности либо тенденции к необходимости в когортных исследованиях или в исследованиях “случай – контроль” соответственно. Случайность вместо детерминизма играет все более важную роль в эпидемиологии [198]; еще R.A. Fisher отмечал, что биологические процессы часто не становятся детерминированными [239].

Для детерминизма идентификация достаточного компонента подразумевает существование бесчисленных модификаторов, скрывающих эффект на индивидуальном уровне (пример – отсутствие рака легкого у 95-летнего курильщика). В случае сильной достаточной причины, отсутствие эффекта должно предусматривать, что действие указанных модификаторов является более сильным, чем самой причины [133].

5. Мультифакториальная компонентная причинность не может объяснить наличие феномена “доза–эффект” [133]. Действительно, почему должна наблюдаться монотонная зависимость для разных причинных “созвездий” при изменении уровня только одной компоненты? Ведь ее эффект малопредсказуемо опосредуется другими компонентами. В [133] указано следующее: поскольку достаточная причина является полностью достаточной для ее действия, модель SCC не способна легко объяснить, как изменение в количестве компонента (например, в дозе антибиотика) приводит к соответствующему изменению эффекта. Отмечается громоздкость объяснения К.Ж. Rothman [215], предполагающего наличие *набора* достаточных причин-“созвездий”, каждая из которых включает в себя *разную* дозу интересую-

шего компонента (антибиотика). Непонятно, каким образом тогда может фиксироваться плавная, а не дискретная зависимость “доза–эффект” [133] (либо надо предположить наличие как бы бесконечного набора достаточных причин).

6. Модель SCC, о чем не раз упоминалось, не способна объяснить *эпидемиологическую значимость* силы связи [227, 228], каковой принцип, как было видно выше из иерархии критериев Хилла и из предыдущих обзоров [3, 4, 8], является весьма важным для оценки истинности ассоциаций.

7. Модель SCC не обладает предсказуемостью: она не указывает на то, что причинная связь следует предопределенной последовательности. Будет ли данный восприимчивый человек подвергаться воздействию, скажем, табачного дыма в уязвимый для него момент времени, зависит от ряда событий, которые могут быть непредсказуемыми по своей природе. Отсюда имеется сложность в разработке профилактических мероприятий, поскольку модель не всегда способна определить достаточную причину [228]. Это, вероятно, относится в основном к хроническим патологиям. Заметим, что выводы [228] о прогностической слабости модели SCC противоречат заключению работ [40, 81, 158], указывающим на профилактическую способность как преимущество модели (см. в предыдущем подразделе пункт 2).

8. Модель SCC делает нелогичным проведение мета-анализа [228]. Если в разных случаях компонентные причины различаются, и это непредсказуемо, то какой смысл в объединении данных? Между тем, мета-анализ считается важной методикой доказательности как в эпидемиологии [13, 27, 39, 44, 56, 57, 59, 60, 95, 98, 154, 177, 187, 189], так и, особенно, в ЕВМ (“платиновый стандарт” “золотого стандарта” – RCT [240]), и подобные синтетические исследования – прерогатива Кокрейновского общества [44, 94, 95]. Если считать, как некоторые авторы, модель К.Ж. Rothman “идеологией современной эпидемиологии” [19, 86], то без расщепления сознания применительно к мета-анализу тут не обойтись.

Попытки “оправдать” и адаптировать модель SCC

В своей первой публикации 1976 г. [215], К.Ж. Rothman, видимо, осознавая аргументы из предыдущего подраздела, сделал оговорку, что его модель причинности SCC – это некая *мета-физика*, так сказать, “чистая наука”:

“Концептуальные рамки для приведенных здесь [компонентных] причин не предназначены ни для обзора, ни для расширения знаний; [материал] является скорее точкой зрения, устраняющей разрыв между метафизическими представле-

ниями о причине и основными эпидемиологическими параметрами. Таким образом, фокус [рассуждений] не является ни метафизикой, ни эпидемиологией, но – промежуток (gulf) между ними... может облегчить понимание причин патологии”⁵⁶.

Итак, К.Ж. Rothman в самом начале, в 1976 г., попытался осуществить смычку между детерминированной теорией индивидуальной причинности, на деле непознаваемой, и реальной вероятностной популяционной эпидемиологией с ее практическим выходом. Но *ни в одной публикации далее* указанного исследователя (в том числе с соавторами) нам не удалось найти не только намеков на “метафизику” модели SCC, но даже сам этот термин, а подобных публикаций немало, вплоть до 2014 г. [13, 53, 110, 137, 138, 143, 216, 217].

Тем не менее последующие апологеты отвечают критикам модели SCC именно приведенными положениями о “метафизичности”. Мол, К.Ж. Rothman и не собирался внедрять свою модель для практики эпидемиологии. В работе De Vreese L., 2009 [158] сказано следующее⁵⁷:

“...эпидемиологи, похоже, путают практические результаты эпидемиологических исследований на популяционном уровне с метафизическими взглядами на реальность причинности патологий на индивидуальном уровне”.

“С одной стороны, я отвечаю на вопрос о полезном понятии причины для эпидемиологической практики, защищая вероятностную оценку с позиции средних эффектов как подходящую. С другой стороны, я отвечаю на вопрос о метафизических предпосылках причинных понятий в эпидемиологии, защищая взгляд К.Ж. Rothman на причинность как то, что обеспечивает пронципальный (insightful) ответ на этот вопрос”.

Далее автор [158], вновь отдав дань прагматизму, акцентирует внимание на том, что прагматические подходы могут быть ошибочными “с позиции общего и философского анализа”, и, потому, требуются “научные подходы наряду с традиционными”.

Повторяя в 2009 г. [158], что “эпидемиологи должны научиться видеть разницу, которую К.Ж. Rothman точно пытался прояснить, а именно, между метафизическими предпосылками о причинной связи, как это имеет место на индивидуальном уровне, и популяционным подходом в эпидемиологической практике”, L. De Vreese не комментирует то, что сам К.Ж. Rothman ничего подобного, как уже отмечалось, не высказывал с 1976 г. [215]. В [158] есть ссылка в том же смысле и на публикацию Rothman К.Ж., Greenland S., 2005 [110], но в последней ничего об “особости” и “метафизичности” модели SCC не видно.

М. Parascandola, D.L. Weed в 2001 г. [133] попытались осуществить ту самую смычку “практики и метафизики”, когда придали модели SCC, “пирог причинности”, вероятностный характер, приняв, что отдельные компоненты вносят вклад в общую *вероятность* эффекта, а не детерминированы для него [133]. Если один из компонентов отсутствует, то вероятность эффекта уменьшается [133, 158].

*Малая распространенность модели SCC.
В основном – для обучения*

В обзоре [1] нами уже частично приводились данные о слабой распространенности модели “причинного пирога” в реальных эпидемиологических исследованиях. За прошедшее время ничего не изменилось.

Был осуществлен поиск в PubMed (февраль 2021 г.) на следующие точные сочетания:

“Sufficient causes model” – 5 публикаций (1993–1997);

“Sufficient-component cause model” – 22 публикации (2013–2020);

“Causal pie” – 11 публикаций (2010–2018).

Понятно, что три выборки пересекаются.

Для контроля:

“Hill criteria” – 257 публикаций (1991–2021);

“Hill’s criteria” – 104 публикации (1986–2021);

“Bradford Hill criteria” – 200 публикаций (1991–2021).

Можно согласиться с мнением Greenland S., Brumback B., 2002 [12], что модели SCC требуют характеристик механизмов для отдельных исследуемых единиц. Но такие данные имеются редко, и это объясняет, почему модели SCC мало используются, кроме обучающих примеров⁵⁸.

Видим, что именно так все и есть, а придумать “задним числом” иллюстративных примеров компонентных причин, как мы из радиационной эпидемиологии в [1] и здесь выше (рис. 2), а также иные авторы из медицины [27] (и др.), можно сколько угодно. Модель SCC, действительно, полезна для углубленного осознания мультифакторальной причинности событий (потому она и входит почти во все известные нам пособия по эпидемиологии; см. выше), но широко использовать ее на практике вряд ли возможно. Именно обучающая наглядность, на наш взгляд, обеспечивает живучесть модели SCC при ее столь слабом применении.

**Контрафактическая
(потенциальных исходов) модель**

“Например: “Если бы был сепсис, пациент бы умер” и “если бы не было сепсиса, пациент бы не умер”. Нам не нужно вдаваться в подробности этой широко известной теории, потому что сама ее основа слишком умозрительна и выходит за рамки любой доступной реальности”.

К. Sadegh-Zadeh. “...Philosophy of Medicine” (2015) [202]⁵⁹

Терминология и основные понятия

Оригинальное наименование модели: “Counterfactual model” или “Potential outcomes model”; это синонимы [12, 199, 241, 242].

Использование нами русскоязычного термина “контрафактический” (т.е. с “а”) здесь и ранее [1, 2, 5–7, 9], вместо имеющегося в орфографическом словаре “контрфактический” (без “а”), обосновано тем, что в отечественной философской литературе, посвященной подходу *от противного*, встречается только первое наименование (см. в [7, 9]).

Чтобы не плодить лишние обороты, мы, аналогично, постарались найти относительно весомые источники, в которых имелся бы перевод термина “Potential outcomes”. Поиск через Google дал немного. В переводе монографии по эконометрике [243] термин представлен в единственном числе – “потенциальный исход”; в других случаях (учебные программы и пр.; ссылки не приводятся) – “потенциальные исходы”.

Контрафактический подход (counterfactual approach; не модель, а философское понятие), равно как “Эксперимент контрафактический” (критерий Хилла), с примерами из радиационной эпидемиологии, подробно разобраны нами ранее [7, 9].

Важными являются понятия *контрафактического идеала* и *контрафактического контраста*. Теоретически это синонимы, но в реальной практике появляются замены/имитации второй категории. Термин (не понятие) “counterfactual ideal” впервые встретился нам, вкупе с “counterfactual contrast”, в “Modern Epidemiology” Rothman K.J. et al., 2008 [13]. Еще ранее “counterfactual contrast” был назван в 2002 г. [244].

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* [24, 35, 40, 133, 154, 203, 244–248].

Поскольку подобный сценарий на деле невозможен, то, как указано в [244], используется подход по замене идеального “контрафактического контраста” на реально возможные группы сравнения, т.е. *контроли* [59]). Валидность подобной замещающей стадии (приближение к идеальному контролю) определяет валидность оценки эффекта [244]. А получение абсолютного знания о причинности для медико-биологических дисциплин невозможно в каком угодно эксперименте, повторим это вслед за D. Hume, A. V. Hill (подробно см. в [1, 7–9]) и J. Cornfield (см. выше эпиграф [122]).

Как приближение к контрафактическому идеалу рассматриваются исследования на однояйцевых близнецах [35, 248–250].

Таким образом, понятие “контрафактический” имеет два значения [7, 9]:

- Контроль, группа сравнения (попытка приближения к “контрафактическому идеалу”).
- Методический подход (или дизайн) по устранению воздействия (реальный или воображаемый) с последующим наблюдением за эффектом или его теоретической оценкой.

На последнем подходе и построена *контрафактическая модель* или *модель потенциальных исходов* для установления причинности [12, 13, 24, 199, 203, 206, 207, 241, 242, 247–252].

Исторические вехи

Этот момент также разбирался нами ранее, но – для контрафактического *подхода* или условия *в целом*, единого для философии, гносеологии, истории, статистики и эпидемиологии [7], а не для практической формализованной *модели* установления эпидемиологической причинности. Во многих источниках [13, 23, 49, 73, 198, 241, 253] отмечается, что впервые контрафактический подход для определения причины был предложен D. Hume в XVIII в. [254], причем замечено это оказалось спустя более 200 лет – в статье от 1973 г. философа D. Lewis (США) [214] (подробнее см. в [7]). До второй трети XX в. теория была разработана слабо, но подход, понятно, вполне использовался в названных выше дисциплинах (см. в [7, 13]).

Истоками собственно контрафактической *модели* причинности, с соответствующим формализмом, считается [241, 242, 248, 255] работа Neyman J. et al., 1923/1990 [256]. На ее основе D. V. Rubin предложил в 1974 г. [257] и, затем, развивал вплоть до второй половины 2000-х гг. (см. в [13, 242, 247, 248, 253]) свою “Rubin’s Causal Model” или “Potential Outcomes Model” для рандомизированных и обсервационных исследований в области статистики, социологии и психологии. В эпидемиологии подобную формализованную разработку осуществили S. Greenland, J. M. Robins

и J. Pearl [139, 258, 259] (и мн. др.), начиная, вероятно, с 1986 г. [258]. Весомый вклад в теорию контрафактического подхода в эпидемиологию внесла также публикация Maldonado G., Greenland S., 2002 [244] (подробнее см. в [7]).

Сущность контрафактической (потенциальных исходов) модели

Что такое контрафактический подход [7, 9], на основе которого создана контрафактическая модель? Кратко он формулируется так: “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” [253]. Отсюда и “альтернативные миры” D. Lewis (1973), в которых кенгуру могли бы существовать, не имея хвостов [7]. Понятно, что, вследствие недостижимости в качестве контроля “контрафактического идеала”, последний и является объектом таких ненаблюдаемых, фантастических миров.

Контрафактические контроль, подход и модель, собственно говоря, это весь мир экспериментальных и обсервационных дисциплин. Где выделенный или сформированный контроль – там и подход с моделью. Где оценка двух исходов, без воздействия и с таковым – там и контрафактическое. Как во втором романе про “Ходжу Насреддина”: “Кругом – волшебная трава! Простой даже и нет, все – волшебная”. Контрафактическая. Недаром автор объемного пособия по философии медицины обратил внимание на обыденность и тривиальность данной теории, вкупе с ее нереальностью, что было представлено в эпиграфе выше [202]. Ибо наблюдать истинный контрафактический мир и подобные ситуации невозможно – все контроли, как сказано, носят приближенный, суррогатный характер.

Тем не менее – эксперимент с контролем и опытом *in vitro*, на животных и в RCT, равно как “контрольная” и “опытная” группа или “наблюдаемое” и “ожидаемое” (observed/expected) число инцидентов/смертей в эпидемиологии – это все контрафактические модели, хотя и не слишком формализованные.

Некоторые исследователи полагают, что тот, кто использует в эпидемиологии даже тривиальные статистические модели и т.п., обязан понимать и называть эти модели [260], в то время как другие авторы считают это “медвежьей услугой”, заставляющей поверить в то, что если кто-то использует сложную модель для обсервационных данных, то он обязательно выявит истинную причинную связь, что не так [261]. То есть получается нечто вроде описанного Мольером “разговора прозой”.

Формульное представление указанной модели может быть разным и зависеть от поставленных задач [242, 247–252]. В качестве примера приведем построение модели потенциальных исходов для воздействия из социологической работы [242].

Участие в программе называется “терапией” (T , где $T=1$, если терапия получена, и $T=0$ в противном случае). В модели учитываются единицы (участники программы) и показатель результата Y . До начала терапии у всех единиц есть два пока еще нереализованных результата, “потенциальных исхода”: $Y(1)$ – потенциальный результат человека, подвергавшегося терапии, а $Y(0)$ – потенциальный результат того же индивидуума, не подвергавшегося лечению. В идеальном мире участники программы испытают оба результата, и эффект терапии будет измеряться как разница между этими двумя (потенциальными) результатами [$Y(1) - Y(0)$] для каждого индивидуума. Средний эффект терапии будет равен подобной разнице для всех участников. Но это, как сказано, невозможно, поскольку получение потенциального результата $Y(1)$ означает, что потенциальный результат $Y(0)$ не может наблюдаться ни для одного конкретного человека, и наоборот. *Наблюдаемый* результат (Y_{obs}) равен $Y(1)$ для лиц, отнесенных к экспериментальной группе, и равен $Y(0)$ для лиц, отнесенных к контрольной группе, т.е. $Y_{\text{obs}} = T \times Y(1) + (1 - T) \times Y(0)$.

Контрафактическая модель представляет оценку результатов как проблему отсутствия данных: $Y(0)$ отсутствует для лиц в экспериментальной группе, а $Y(1)$ – в контрольной группе. В реальных экспериментах делают выводы об этих пропущенных значениях, предполагая, что при рандомизации (или при случайном отборе пар в обсервационных исследованиях) группы эквивалентны, и, таким образом, средний наблюдаемый результат в контрольной группе эквивалентен (ненаблюдаемому и нереализованному) среднему потенциальному результату в группе терапии. Точно так же делается вывод, что средний наблюдаемый результат в группе терапии эквивалентен (ненаблюдаемому и нереализованному) потенциальному среднему результату в контрольной группе. И т.п., далее развивается формульный аппарат для вывода о вероятности исходов. Но выводы об эквивалентности наблюдаемого и потенциального исхода верны только в том случае, если экспериментальная и контрольная группы действительно эквивалентны. В RCT случайное распределение единиц увеличивает вероятность достижения эквивалентности. В обсервационных исследованиях статистические подходы, основанные на гипотетической модели, могут использоваться для выявления и контроля неэквивалентности групп, а также для последовательной оценки эффекта терапии [242].

Важным является то, что спрогнозированные исходы для каждого индивидуума (а их может быть много, учитывая таблицу 2×2 и аналогичные, более сложные таблицы [242, 247, 251]) остаются потенциальными до проведения воздействия (или воздействий) [13].

Модель позволяет оценить влияние смещений (bias) [13, 24, 247, 251] и конфаундеров [12, 13, 24, 241, 258].

Согласно [12], контрафактическая модель не является детерминированной, поскольку потенциальные исходы могут быть параметрами вероятностных распределений (например, ожидаемого возраста на момент смерти), а не непосредственно наблюдаемыми событиями (например, фактического возраста на момент смерти). Другие авторы отмечают либо детерминизм [133], либо “условный детерминизм” контрафактической модели [228].

Называется интеграция контрафактической модели с моделью SCC [207, 262] и с рассмотренной далее моделью прямых причинных графов (DAG) [206, 251]. В работе [207] авторы считают модель SCC “более тонкой”, чем контрафактическая.

Критика контрафактической (потенциальных исходов) модели

Само наименование “альтернативные миры” [7] звучит фантастически. Как безапелляционно указано в пособии по философии медицины от 2015 г. [202]:

“Абсолютно невозможно обосновать их в мире опыта и проверить эмпирически. Поэтому сторонник контрафактического утверждения не сможет разумно ответить на основной эпистемологический вопрос “Откуда вы это знаете?”. Несмотря на их интригующую метафизическую ауру, нельзя полагаться на контрафакты и плодотворно их использовать в эмпирически-практических областях, таких как медицина. Принятие диагностико-терапевтических решений не должно основываться на непроверяемых этиологических предположениях, если доступны более надежные знания. Кроме того, было убедительно продемонстрировано, что контрафакты приводят к абсурдным выводам, и поэтому их следует избегать в научных рассуждениях”⁶⁰.

Сходные послышки имеются и у других авторов [259, 263]: 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. Это же самое

сказано в энциклопедии по статистике [253] со ссылками на [263, 264].

Понятно, что подобная критика касается только одного аспекта: контрафактических конструкций и фантазий, наподобие упоминавшихся нами ранее [7] из истории (“Гражданская война в США... контрафактическая история...”) или гносеологии (типа поговорки “Если, да кабы...”). Ни сам контрафактический подход, ни эксперимент, ни контроли в исследованиях никакая критика затронуть не может.

*Контрафактический подход, эксперимент
и модель в радиационных дисциплинах*

Нами уже указывалось [7], что для экспериментальных дисциплин радиационного профиля (радиобиология, радиационная генетика и т.д.) контрафактический *подход* обычно предусмотрен априори – в виде формирования контрольной группы. Для радиационной экологии, радиационной гигиены и радиационной эпидемиологии нами в [7, 9] были представлены примеры контрафактического *эксперимента* (полуэксперимент – semi-experiment Хилла [11, 34]). Использование же формализованной контрафактической *модели* (потенциальных исходов) для радиационной эпидемиологии нами не было обнаружено (поиск в PubMed на “Counterfactual model&Radiation”). Исключение составили исследования по оценке предотвращения рака кожи путем иного сценария облучения УФ Солнца [265, 266] и контрафактическое моделирование частоты рака мозга в 1985–2014 гг., предусматривающее как бы отсутствие тогда мобильной связи [267].

Возможно, приведенная выше критика является оправданной именно для подобных исследований.

Что же касается контрафактического подхода для собственно радиационной эпидемиологии, исследующей эффекты ионизирующей радиации, то, по-видимому, все известные умозрительные примеры пока что собраны в наших обзорах [7, 9].

**Модель направленных ациклических графов
или каузальных диаграмм**

“Рисунок 4 [перечеркнутый список критериев Хилла] был представлен во введении к выводу о причинности в 2018 г. [268], с однозначным сообщением, что как только вы сможете нарисовать направленный ациклический граф, вам больше не понадобится Хилл и его печальный, устаревший (sad, time-expired) эмпиризм”.

Davey Smith G., 2019 [142]

Терминология

Оригинальное наименование модели: “Directed acyclic graphs (DAGs)” или “Causal diagrams”; синонимы [13, 14, 27, 56, 59, 203, 251, 269–271]. Иногда встречается “Directed *and* acyclic graphs” [203]. Согласно PubMed, впервые MeSH “Directed acyclic graphs” встречается в статье 1984 г., посвященной компьютерным моделям в физиологии [272].

В русскоязычных источниках присутствуют наименования “направленный” и “ориентированный” графы (см. в Интернете). В отечественных и украинских публикациях используется первое название, но соответствующие дисциплины в большинстве не являются медико-биологическими – это информатика, искусственный интеллект, обучающие модели и т.п. [273–276] (в качестве обзора см. [276]). Все такие применения DAG в работах российских и украинских авторов лежат в рамках Байесовской сети [273–276], включая единичные (судя по PubMed и списку литературы в [277]) применения Байесовских сетей в российских исследованиях в медико-биологических областях [277–279].

*Принципиальная суть модели DAG – визуализация
детерминированной или вероятностной
причинности. Байесовские сети*

Как сказано в работе Золотин А.А., 2017 [276], образ мышления и запоминания, свойственный живым существам, базируется на причинно-следственной связи, и рассуждения можно схематично отобразить так: объект X влияет на объект Y ; порой с помощью объекта Z . Отсюда и конструирование интуитивно понятной и образно-иллюстративной модели, которая как бы проецирует образ мышления путем визуализации зависимостей между элементами (или объектами), соответствующими некоторым утверждениям, с помощью направленного пути в графе. Вершинами последнего являются эти элементы-утверждения (узлы – “nodes”), а ребра, арки или связи (“edges” [59, 280] или “paths” [59, 281]; “arcs” или “links” [280]) представляют причинно-следственные зависимости между ними:

$$X \rightarrow Y$$

$$X \rightarrow Z \rightarrow Y$$

Значение X на первой схеме является “родительским” узлом (“parent” [59, 281], “ancestor” [13, 59]; русскоязычный термин взят из [274, 277]), а Y – узлом-“потомком” (“child” [59, 280], “descendant” [13, 59]; русскоязычный термин взят из [277]). На второй схеме, понятно, Z является одновременно и тем, и другим, а Z и Y – оба являются “потомками” X , а X и Z оба являются предками (ancestors) Y [282].

“Ациклическим” граф называется, поскольку он не включает направленный путь, начинающийся и заканчивающийся в одной и той же вершине [13, 203, 274, 280–284]. То есть DAG содержит одну направленную стрелку, которая соединяет узлы в структуре графа, ведь поток информации течет из “прошлого” в “будущее”, по направлению стрелок. Никакие пути не возвращаются к родительскому узлу: они направлены от причинной переменной к переменной эффекта [281]; никакая переменная не является ее собственным родителем или собственным потомком [280]. Если стрелки направлены в обратном направлении, то такие пути называются “беспричинными” [282].

Теория графов [12–14, 259, 281] в той или иной степени используется в самых разных дисциплинах, включая медицину [277–279] и эпидемиологию [12, 13, 280, 281].

Причинная зависимость, как было видно выше и в [1], может носить как детерминированный, так и вероятностный характер. Для первого случая нами не было обнаружено построений или примеров DAG ни для какой дисциплины, хотя это, понятно, не значит, что таковых нет. Но ясно, что вполне можно построить граф для, например, тканевых (детерминированных) эффектов радиации [218] любой сложности, скажем так:

Локальное облучение в дозе 10 Гр →

→ Ожог ← Нахождение в очаге пожара

Вокруг этих узлов и путей можно сформировать не один промежуточный путь, также имеющий детерминированную причинность: отсутствие защиты от излучения или огня, экстремальная ситуация и пр.

S. Greenland и J. Pearl в 2011 г. [14] называли три уровня интерпретации графических отношений в DAG: вероятностный, причинный и функциональный. Основное применение ациклических графов предусматривает вероятностную причинность, когда графы входят [271, 273–279, 283, 284] или не входят [13, 14, 206, 251, 259, 270, 271, 281, 284–286] в Байесовские сети (использование DAG в вероятностной теории имеет отличие от использования в эпидемиологии [284]).

Байесовские сети (Bayesian networks), или “Байесовские сети доверия” [273–276, 287], используются для моделирования областей, характеризующихся неопределенностью, обусловленной: недостаточным пониманием предметной области, неполным знанием ее состояния в момент принятия решения, случайным характером механизмов, определяющих поведение этой области, или комбинацией названных факторов [274]. Байесовская сеть представляет собой вероятностно-графическую модель, которая отображает вероятностные зависимости множества пе-

ременных и позволяет делать вероятностный вывод с помощью этих переменных [276, 277]. Сеть включает, таким образом, соответствующий DAG и набор вероятностных распределений, определяющих силу отношений зависимости, закодированных в графической структуре — таблицу условных вероятностей узлов [274, 276, 277, 288]. Эта таблица рассчитывается с использованием существующих наборов интересующих данных (например, клинических или эпидемиологических), иных данных, полученных из опубликованных исследований и/или из мнений экспертов. Состояние предыдущего или родительского узла будет влиять на вероятность состояния дочернего узла [288].

Согласно [276], название “байесовские” связано не с байесовскими методами, а скорее, с байесовским правилом вероятностного вывода. Далее останавливаться на деталях байесовских сетей не представляется целесообразным. Хотя, судя по PubMed, этот подход в последние десятилетия широко используются в медико-биологических дисциплинах: на точное сочетание “Bayesian network” обнаруживается 2856 ссылок (1992–2021 гг.; дата поиска 05.03.2021). Но только три из них оказались российскими [277–279].

Малая распространенность модели DAG в эпидемиологии

В имеющихся у нас отечественных пособиях по эпидемиологии никаких упоминаний о графах и каузальных диаграммах не обнаружено (шесть пособий за 2006–2013 гг.; основные ссылки представлены ранее [2, 5, 7, 9, 10]). В пособии Власов В.В., 2006 [44] имеется раздел по байесовскому подходу, а в пособии под редакцией В.И. Покровского и Н.И. Брико от 2012 г. (ссылку см. в [9]) есть одно упоминание о теореме Байеса. Это все. Выходит так, что и байесовские сети в отечественных медико-биологических дисциплинах практически не используются (известные исключения для медицины были названы [277–279]), в отличие, как указано выше, от ситуации за рубежом.

Аналогичным образом, в отечественных и переводных пособиях и обзорах по ЕВМ и клиническим исследованиям ничего не найдено ни про DAG, ни про Байеса (Гринхальх Т., 2006; Мелихов О.Г., 2013 (см. в [9]), Реброва О.Ю., 2001; Спасов А.А., Черников М.В., 2007; Оганов Р.Г. (редактор), 2010 и др.; ссылки не приводятся). В западных пособиях по ЕВМ (например, Howick J., 2011; ссылку см. в [6, 9]) разработки на основе положений Байеса, однако, отображены.

Такая же ситуация с редким использованием теории графов, как сказано, и в отечественных медико-биологических публикациях. Между тем, согласно [289], модель DAG в эпидемиологии на-

считывает уже около 50 лет [290], а если взять ее популяризацию – то более 20–30 лет [269, 276] (см. также следующий подраздел).

Впрочем, сведения о модели DAG и о байесовских сетях отсутствуют и во многих западных учебниках по эпидемиологии: они не найдены нами в 28 пособиях (2004–2019) и найдены в 12 пособиях, порой только в последних изданиях (2000 г. + 2011–2020 гг.). Среди этих двенадцати всего в четырех рассматриваются теорема и вероятности Байеса (но два из них посвящены социальной эпидемиологии, а одно – статистике и каузальности в эмпирических дисциплинах в целом). Таким образом, в 70% обучающих западных источников по теме каузальная модель DAG не рассматривается, несмотря на отраженные в эпиграфе к настоящему разделу пафосные рассуждения. Обратная картина – с уже “перечеркнутыми” [142, 268] критериями Хилла, данные о чем мы надеемся представить позднее.

Тем не менее поиск в PubMed на точное сочетание “directed acyclic graph” выдает 448 результатов (1984–2021); 60 из них отвечают конструкции [“directed acyclic graph” and causation] (2007–2021 гг.; дата поиска 05.03.2021). В систематическом обзоре Tennant P.W.G. et al., 2020 [271] объемом 135 страниц, авторы поставили целью дать подборку всех исследований из области медицины и здравоохранения (health research), в которых бы использовали модель DAG. Коллекция включает 234 публикации (2003–2017); среднее число узлов-объектов на графах составило 12, а ребер-путей – 29 [271]. То есть, на наш взгляд, установленная причинная сеть в целом достаточно непростая.

Исторические вехи

Официально впервые DAG были изобретены эволюционным генетиком Sewall Green Wright (1889–1988; США) в начале 1920-х гг.; в 1923 г. им были сформулированы три правила, регулирующие пути в графах [281]. После генетики модель стала использоваться в иных областях, включая социологию [286], откуда, согласно [289], ее в 1973 г. ввел в эпидемиологию М. Susser [290], взяв из работы Н. Blalock [291]. Таким образом, заключает А. Morabia в статье 2015 г. [289], М. Susser в одиночку пошел по пути, который много лет спустя проделали иные эпидемиологи.

Разработку вероятностных моделей на основе теории DAG, как сказано в [276], в информатике связывают с именем Judea Pearl (род. 1936; Израиль – США), с конца 1960-х гг. проводившего исследования в области искусственного интеллекта и т.п. В монографии 1988 г. J. Pearl обобщил свои изыскания, предложив новый подход к построению вероятностных моделей, основанный на DAG [292]. Позже автор продолжил свои разра-

ботки для разных областей, включая эпидемиологию [14, 139, 259, 269, 283]; в последнем случае с J.M. Robins и S. Greenland [14, 259, 269]. Однако еще ранее, в 1980 г., при оценке риска кесарева сечения на основе мониторинга плода, S. Greenland и R. Neutra представили настоящий причинный DAG для определения эффекта конфаундеров [293]. А в 1987 г. J.M. Robins опубликовал работу по использованию графической модели для определения причинности смерти после различных воздействий [285].

Потому еще вопрос, у кого приоритет, включая упомянутого М. Susser [289, 290], в принципе – сторонника причинных критериев [41, 42, 144–146, 197, 290] (см. также в [10]).

Работ трех указанных авторов, J.M. Robins, S. Greenland и J. Pearl, на тему использования DAG для доказательства причинности в эпидемиологии весьма много, что видно даже по нашему списку [14, 139, 259, 269, 283, 285]. Это – основные идеологи данного подхода.

Далее материал по применению модели DAG в эпидемиологии рассматривается относительно кратко, хотя и со специальными примерами. На деле – это целый мир, отчасти эзотерический для большинства специалистов в биологии, медицине и эпидемиологии. И не только российских.

Аппаратная терминология модели DAG. Адаптация к эпидемиологии

Специальная терминология элементов и функций DAG представлена во многих публикациях, но – в разной полноте, от самой основной [13, 27, 203, 270, 281, 283, 284, 286, 288, 294] до детализированной [59, 282, 295]. Заметим, что две последние ссылки – это пособия по социальной эпидемиологии и социологии. Только в третьем издании (но не в первом от 2002 г. [177], а второго мы не имеем) по собственно эпидемиологии Bhopal R.S., 2016 [59] есть раздел с адаптацией словаря терминов DAG применительно к указанной дисциплине. Который мы и воспроизводим в табл. 4: во-первых, данный материал малодоступен и, во-вторых, он проясняет эпидемиологический смысл DAG. Была сделана попытка отыскать используемые в русскоязычных источниках параллельные термины (чтобы не придумывать свои “кустарные”), но то единичное, что найдено, не имело отношения к медико-биологической сфере.

Символами, используемыми в структуре DAG, являются [59]:

- Уже называвшиеся линии (ребро, арка, путь, связь [59, 280, 281]);
- Стрелка на линии показывает направление причинного эффекта;

Таблица 4. Терминология, используемая в аппарате DAG применительно к сходным понятиям в эпидемиологии (по [59]; дополнено)*

Table 4. Terminology used in the DAG apparatus in relation to similar concepts in epidemiology (according to [59]; supplemented)*

DAG terminology (русскоязычный аналог)	Epidemiology terminology for similar ideas	Перевод или пояснение
Ancestors (узел-предок [287] или прауродитель)	Distal causes	Дистальная причина (т.е. лежащая после). Все предшествующие объекты в причинной цепи, связанные с исследуемым воздействием
Back door pathway или backdoor (бэкторный путь)	Confounding variable(s) creating the association	Ложная ассоциация через конфаундер. Стрелки этого пути идут от конфаундера на экспозицию и на результат
Block/blocking (блокирование)	Eliminating an association through, for example, adjusting, stratifying, etc.	Устранение ассоциации посредством, например, корректировки, стратификации и других подходов по удалению конфаундеров и смещений
Blocked path (заблокированный путь)	An association that has been eliminated as it has been controlled for, e.g. by adjusting for confounders	Ассоциация, которая была устранена, например путем коррекции на конфаундеры
Blocking (блокировка ассоциации)	Presence of confounding or selection bias	Наличие конфаундера или смещения отбора
Child (узел-потомок [277])	Effect, outcome	Узел, отражающий эффект или конечное событие
Collapsibility (устойчивость ассоциации к конфаундерам)	The measure of the association is not affected whether examining stratified or overall, actual (crude) rates	Определение ассоциации не зависит от того, исследуются ли стратифицированные или общие, фактические (грубые) частоты
Collider (коллайдер [287])	A variable that is caused by both the exposure and outcome under study	Переменная, которая вызывается как воздействием, так и исследуемым результатом. То есть воздействие и результат оба являются причинами (родителями) коллайдера
Collider stratification bias или M-bias	Berkson's bias/selection bias. It arises from, for example, adjusting for a collider	Берксоновское смещение или смещение отбора. Появляется, если, к примеру, выполнить корректировку выборки на коллайдер
Conditioning (кондиционирование, обработка)	General term to include stratification, standardization, and adjustment in a model (conditioning means holding a variable constant)	Термин включает стратификацию, стандартизацию и корректировку модели (кондиционирование означает поддержание переменной в качестве постоянной)
Descendants (узлы-“потомки” [277])	Effects on potential causal path including mediators	Узлы отражают объекты потенциального причинного пути, включая медиаторы
D-connected	The postulated causal path is open (see open path and path)	Постулируемый открытый причинный путь (см. ниже)
D-separation (или d-separation [284, 294]) или D-unconnected (directional separation). Удаление направления)	The postulated causal path is closed	Постулируемый закрытый причинный путь

Таблица 4. Окончание

DAG terminology (русскоязычный аналог)	Epidemiology terminology for similar ideas	Перевод или пояснение
Identification (идентификация)	Analysis of associations to separate error/bias/confounding from causal effects	Анализ ассоциации на предмет устранения ошибки/смещения/конфаундера для причинного эффекта
Mediator [13, 14, 270, 271, 281, 286] Модератор [271, 285]	— —	Переменная, опосредующая эффект Переменная, влияющая на направление и/или силу связи между иными переменными
Nodes (узлы [274, 276, 277, 287])	Variables	Варианты, объекты, элементы причинной связи
Open path (открытый путь)	Potential causal relationship, i.e. association	Потенциальная причинная связь
Parent (родитель [274, 277])	Proximal cause	Проксимальная причина (т.е. лежащая перед)
Path (путь)	The route to potential causality, i.e. from A to B	Потенциально причинное направление
Vertices (вершины)	Variables	Варианты, объекты, элементы причинной связи

* Если не указаны ссылки, перевод наш (А.К.).

• Переменные могут быть выполнены в виде кругов, квадратов и пр. геометрических фигур, внутри которых вписан определяющий вариант символ;

• Сплошные или пунктирные линии со стрелками, расходящиеся от одного узла — конфаундер;

• Сплошные или пунктирные линии со стрелками, сходящимися к единому узлу, — коллаيدر;

• Пунктирная линия — недоказанная ассоциация;

• Отсутствие линий — сильное предположение об отсутствии прямого причинного эффекта между двумя переменными для каждого члена популяции (“сильная нулевая” гипотеза отсутствия эффекта) [282].

Основная цель модели DAG — устранение эффекта конфаундеров и смещения отбора

Как можно было видеть в том числе из цикла наших сообщений и сопутствующих им публикаций, при установлении истинной причинности ассоциаций необходимо устранить случайность, конфаундеры, смещения и обратную причинность [1–10].

Задача определения и элиминации конфаундеров ставилась с начала внедрения DAG как в социологические исследования [280], так и в эпидемиологию [258, 269, 285, 293]. Она остается таковой и ныне [14, 27, 56, 59, 203, 205–207, 241, 251, 270, 271, 281, 283, 284, 286, 294, 295]. Другая задача —

выявить коллаидеры (см. в табл. 4), чтобы определить те переменные, которые не являются конфаундерами и, потому, попытка их корректировки путем рандомизации, стандартизации, рестрикции, стратификации, мэччирования, иного урегулирования (adjustment) или мультивариантной техники [13, 27, 39, 40, 57–60, 94, 95, 98, 154, 246] приведет только к смещению отбора (selection bias) [14, 56, 59, 206, 251, 270, 271, 281, 284, 286, 295].

Мы не обнаружили примеров идентификации обратной причинности (reverse causation [5, 8]) с помощью DAG. Вероятно потому, что тогда граф уже не будет ациклическим. Сходные с нашими рассуждения имеются на западном сайте по машинному обучению, где некто попытался представить схемы DAG с обратной причинностью из медицины, но был опровергнут именно названным аргументом [296].

Далее мы не станем углубляться в тонкости применения модели DAG в медико-биологических дисциплинах. Примеры графов, приводимые в некоторых западных пособиях по эпидемиологии либо совсем просты (как схемы кадета Биглера), либо не всегда адекватны по интерпретации нарисованного, хотя, конечно, это только наше мнение, не слишком компетентное применительно к проблеме. Тем не менее и мы позволим себе, в виде иллюстрации основных задач указанной причинной модели, собственные построения из области радиационной эпидемиологии. Тоже, конечно, простые (рис. 3).

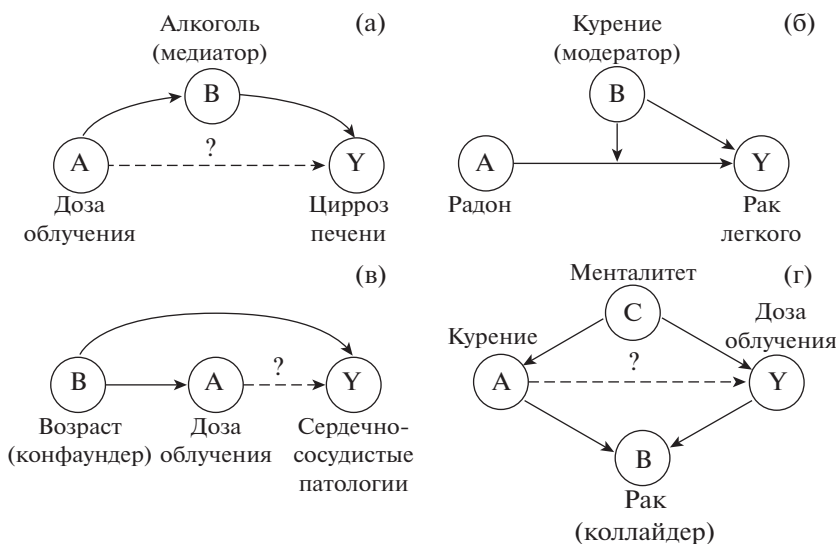


Рис. 3. Модели DAG для оценки причинности ассоциаций в радиационной эпидемиологии: а – эффект медиатора (алкоголя) у работников ядерной индустрии Франции [223]; б – эффект модератора (курения) при индукции радоном рака легкого [65, 118, 157, 161, 221]; в – эффект конфаундера (возраста) на связь между дозой облучения и частотой сердечно-сосудистых патологий [218]; г – конфаундер (менталитет) и коллайдер (частота раков) при оценке ассоциации между дозой облучения и частотой канцерогенеза у работников ядерной индустрии Японии [222].

Fig. 3. DAG models for assessing the causality of associations in radiation epidemiology: а – mediator effect (alcohol) in workers in the French nuclear industry [223]; б – the effect of the moderator (smoking) upon induction of lung cancer by radon [65, 118, 157, 161, 221]; в – the effect of confounder (age) on the relationship between the radiation dose and the incidence of cardiovascular pathologies [218]; г – confounder (mentality) and collider (cancer rate) in assessing the association between the radiation dose and the carcinogenesis rate in workers in the nuclear industry in Japan [222].

Из DAG на рис. 3, а видно медирующее действие алкоголя на индукцию цирроза печени у работников ядерной индустрии Франции [223] (этот пример уже приводился выше). Радиация в тех дозах, которые могут получать работники, не вызывает поражений печени [218], но установлено, что уровень потребления алкоголя оказался связанным с дозой радиационного воздействия [223]. Объяснений данному факту может быть два: прямое (длительность занятости отражается на обеих нагрузках, и лучевой, и алкогольной), и опосредованное авантюрным менталитетом, который может, вероятно, способствовать и потреблению алкоголя, и согласию на более опасные работы. Но с формальных позиций именно алкоголь (при отсутствии гепатита и химических воздействий) будет медиатором цирроза печени.

DAG на рис. 3, б отражает известный факт потенцирования курением (модератор) эффекта радона на частоту рака легкого [65, 118, 157, 161, 221].

При непродуманном дизайне исследования эффект конфаундера (возраста) может имитировать связь между дозой облучения и частотой сердечно-сосудистых патологий как в ядерной индустрии, так и в области радиотерапии. Это иллюстрирует DAG на рис. 3, в. Бэкдорный (backdoor; обратный; см. табл. 4) путь, который идет от дозы облучения через возраст к сердечно-сосудистым патологиям, может быть заблокирован

(block/blocking) путем урегулирования (conditioning) на возраст. То есть – с помощью названных выше стандартных эпидемиологических процедур, устраняющих конфаундер.

DAG, однако, не позволяет оценить качество или силу эффекта конфаундера; он только идентифицирует последний [284].

Наконец, на рис. 3, г приведен наиболее сложный случай, соответствующий также ранее рассмотренной ситуации с работниками ядерной индустрии Японии [222]. Интенсивность (тяжесть) курения оказывается связанной с дозой облучения, каковая связь не имеет биологического механизма. Но налицо вмешивающийся эффект конфаундера – менталитета, который, как уже говорилось, способен определять и склонность к вредным привычкам (курение, алкоголь), и снижение внимания к своему здоровью, и более частое согласие на опасные работы, и меньшее следование нормам радиационной безопасности. Если заблокировать бэкдорный путь от дозы радиации к курению, скажем, стратификацией по менталитету (хотя бы по частоте прохождения медосмотров [222] и, скажем, регулированием на фактор алкоголя; останутся просто курящие, без “легкомыслия”), то кажущаяся ассоциация “курение → доза радиации”, скорее всего, будет заблокирована.

Из DAG на рис. 3, г виден также коллаيدر: это частота раков. Данную частоту могут увеличивать и курение, и радиация. Конечно, курение влияет на названный показатель намного сильнее, чем реально накопленные работниками ядерной индустрии дозы облучения [118, 219, 220, 297]. Но если представить себе, скажем, плутониевое и тому подобные производства 1940-х — начала 1950-х годов в России, Великобритании и США [297], то вывод будет совсем не так однозначен.

Допустим, кто-то желает прояснить связь между курением и накопленной дозой радиации путем анализа некоего промежуточного элемента — частоты раков. Но обратный путь от дозы радиации к курению через частоту раков — это не бэкдорный путь; он заблокирован коллаидером. Поэтому если пытаться стратифицировать или еще как-то стандартизировать частоту раков (например, выделив только раки легкого, только лучевые раки и т.д.), то устранить обратный путь не получится. Результатом окажется лишь смещение отбора (selection bias) для раков. И выявить связь между курением и дозой радиации путем изучения частоты раков — не получится.

Частные корреляции и частный DAG (partial DAG)

Поскольку одна из главных целей модели DAG, как указано выше, это устранение эффекта конфаундеров, то ее нередко применяют для оценки частных корреляций.

Теория частных корреляций, разработанная в 1907 г. G.U. Yule [298], дает возможность выявить истинные корреляционные связи между двумя переменными в тех случаях, когда с ними попарно ассоциированы еще и иные факторы. К примеру, две варианты могут коррелировать друг с другом не только за счет истинной причинности, но также из-за того, что они обе меняются под влиянием некой третьей переменной. Поэтому если корреляция между двумя вариантами уменьшается при фиксировании третьей переменной, то это свидетельствует, что зависимость частично обусловлена последней. Иной раз, при устранении влияния “третьего фактора”, частная корреляция становится равной нулю, что указывает на полную обусловленность эффекта вмешивающимся фактором [299, 300].

Несмотря на тесную связь с понятием о конфаундерах, теория частных корреляций никак не отражена в известных нам десятках пособий по эпидемиологии, доказательной медицине и медицинской статистике — отсутствует даже термин. Это, конечно, пробел. Указанная теория излагается только в некоторых руководствах по специальному статистическому анализу, давая основу теории множественной регрессии [300]. Поскольку коэффициент корреляции Пирсона

представляет собой меру линейной связи между двумя переменными, то коэффициент частной корреляции — это мера линейной зависимости, которая все еще существует, когда линейные влияния одной или нескольких иных переменных устранены [300]. Используемая нами ниже стандартная формула расчета частной корреляции между двумя переменными, с учетом попарных корреляций с третьей, приведена во многих учебных руководствах [299].

Примеры частных корреляций можно найти в публикациях из различных дисциплин, но преимущественно — в рамках социологии, психологии, психиатрии (например, [301, 302]; всего обнаружено 9 работ) и геномики [303–307], в том числе для облученных клеток и организмов [308, 309]. Среди дисциплин радиационного профиля, согласно поиску в PubMed, найдено немного исследований, в которых применялись оценки частных корреляций:

- Определение связи между концентрацией радона в помещениях и риском лейкозов с учетом фона от γ -излучения, социоэкономического статуса и географических факторов [310];
- Множественный регрессионный анализ вклада различных факторов (включая облучение), в “эффект здорового работника” [311];
- Определение риска солидного рака в японской когорте пострадавших от атомных бомбардировок в зависимости от воздействия нейтронов и γ -излучения [312];
- Оценка частоты транслокаций после компьютерной томографии в зависимости от эффекта разных факторов [313].

Есть и другие единичные примеры, из области радиационной экологии [314], радиационной иммунологии [315] и т.п. [316]. Но в целом следует сказать, что в радиационной эпидемиологии, несмотря на нередко многофакторную причинность, теория частных корреляций практически не применяется. Дело, вероятно, в том, что в эпидемиологии, в отличие от таких дисциплин, как социология, психология и т.п., при оценке эффекта используются показатели риска, но никак не корреляции, которые для эпидемиологии имеют мало каузальной ценности [4].

Отображение частных корреляций в partial DAG (p-DAG). Модель DAG, графически отображающая связи между переменными, хорошо подходит для иллюстрации множественных ассоциаций с последующим выводом о необходимости расчета частной корреляции. Такие графы называют “partial DAG” или “p-DAG” [301, 317]. Этот термин в точном виде (полный и сокращенный) встречается нечасто: через PubMed выявлено всего два указанных источника. Но отображение в виде DAG и причинных сетей многофакторных зависимостей для оценки частных корреляций

относительно распространено в разных дисциплинах [302–304, 306, 307] (и др.), причем сети, порой, выглядят чрезвычайно сложными и поддающимися только компьютерному анализу [302, 303, 307].

На наш взгляд, подобная сложность далека от реальной практики установления причинности, ибо всегда будет слишком много флуктуаций в рамках неопределенностей. Тем не менее мы попытались представить свой, гипотетический пример расчета частной корреляции с использованием р-DAG из радиационной эпидемиологии. В качестве иллюстрации предлагается оценка истинной величины коррелятивной ассоциации между накопленной дозой облучения и риском смертности от солидных раков для работников ядерной индустрии. Используемые источники для этой категории работников в основном касаются Великобритании, но некоторые данные пришлось взять из исследований российских групп. Следует отметить, что нижеприведенный пример – только иллюстративный; он если и претендует на какие-то выводы, то лишь качественного характера. Пример основан на следующих пунктах, связанных с конкретными исследованиями работников ядерной индустрии и иных групп.

1. Для лучевого воздействия как такового известен факт зависимости между частотой смертности от рака и накопленной дозой радиации [65, 118, 157, 161]. Нами была предпринята попытка определить величину корреляции Пирсона (программа Statistica, ver. 10) для данной ассоциации применительно к работникам ядерной индустрии Великобритании. Использовались данные 6 исследований (1988–2014). Однако в тех случаях, когда сообщалось о кумулятивных экспозициях в пределах малых доз (до 100 мГр излучения с низкой ЛПЭ [65, 118, 161]), никаких ощутимых корреляций получено не было ($r = 0.210$; $p = 0.734$ [318]; $r = 0.283$; $p = 0.645$ [319]). В двух случаях, даже для диапазонов доз до 200 мЗв [320] и 400 мЗв [321], выявились вовсе отрицательные корреляции с дозой.

В оставшихся двух исследованиях, где были приведены данные по смертности от рака у работников, накопивших дозы до 520 мЗв [322] и 582 мЗв [323], нужная корреляция, наконец, появилась, и в одном случае – статистически значимая ($r = 0.591$; $p = 0.094$ [323]; $r = 0.834$; $p = 0.020$ [322]).

Последняя величина была условно принята нами за уместную для последующих расчетов⁶¹.

2. Доза, накопленная работниками ядерной индустрии, зависит от временного периода, в который они начали осуществлять и осуществляли свою деятельность. Ведь, согласно [325], нормы радиационной безопасности сильно ужесточались от десятилетия к десятилетию, и 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 гг.; эти сведения подробно отражены в наших публикациях [6, 297]). Если, исходя из данных работы [326], построить корреляцию между величиной средней накопленной дозы для работников ядерной индустрии Великобритании и серединой представленных в [326] временных диапазонов начала их работы, то выявляется значимая отрицательная корреляция: $r = -0.882$; $p = 0.001$.

3. Смертность от рака (или ее вклад в общую смертность) как в генеральной популяции [327], так и для работников ядерной индустрии [327–329], также зависит от временного периода. Цитированные источники, однако, были обнаружены нами только для работников ПО “Маяк”; для множества западных исследований, как ни странно, нам не известно разделение канцерогенных эффектов по временным периодам. В результате для расчета корреляции “Временной период – риск смертности от рака” использовались данные после оцифровки (GetData Graph Digitizer, ver. 2.26.0.20) графика на Fig. 1, b из [327], и искомые значения составили: $r = -0.790$; $p < 0.001$.

Кроме того, на частоте смертности от рака отражается, естественно, возраст индивидуума [330–333]⁶² и возраст на момент воздействия [334], но мы эти данные в расчет не включали.

Полученные на трех приведенных стадиях корреляции отражены в виде р-DAG на рис. 4.

Расчет по известной формуле [299] частной корреляции между накопленной дозой и риском смертности от рака для работников ядерной индустрии показывает, что, сравнительно с нескорректированной величиной, значение коэффициента корреляции Пирсона уменьшается в 1.76 раза. Это обусловлено тем, что в разные временные периоды (конфаундер) частота смертности от рака варьирует во всей популяции, а не только у радиационных работников, обеспечивая в прежние десятилетия больший вклад злокачественных новообразований в общую смертность⁶³. Полученные данные снижают степень лучевой атрибутивности канцерогенных эффектов у указанного контингента.

Модель DAG следует рассматривать как инструмент, но не как независимую новую концепцию причинности

Это утверждение включено в объемное пособие по эпидемиологии от 2014 г. [284]. И можно согласиться, что DAG “обеспечивают вспомогательный подход к визуализации причинных связей между воздействием и результатами эпидемиологических исследований” [284].

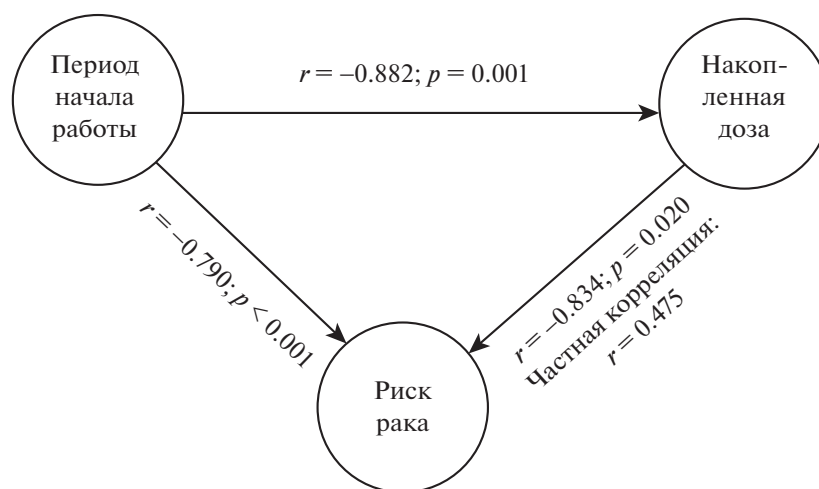


Рис. 4. Partial DAG (p-DAG) при расчете частной корреляции для зависимости между накопленной дозой облучения и риском смертности от рака у работников ядерной индустрии. Подробности в тексте.

Fig. 4. Partial DAG (p-DAG) at calculating the partial correlation for the relationship between cumulative radiation dose and cancer mortality risk in nuclear workers. Details in the text.

На наш взгляд, подобные модели – действительно только визуализация. Чтобы нарисовать каждую сплошную стрелку в DAG, необходимо, вероятно, проанализировать не один причинный критерий и использовать не один стандартный подход из классической эпидемиологии. Хотя нарисовать пунктирных линий из априорных соображений можно немеренно.

Уже после написания этих слов нам встретились аналогичные утверждения и других авторов. В [335] указано, что DAG могут быть полезны, но сами по себе они не должны сводить на нет причинно-следственные связи, а в Geneletti S. et al., 2011 [336], была сделана попытка совместить в каузальной методологии для геномики критерии Хилла и модель DAG. Отмечается следующее [336]:

“Мы используем DAG для визуализации сложных ассоциаций, но когда в нашем распоряжении есть только данные наблюдений, мы должны найти другие способы оценить: а) является ли конкретная ассоциация причинной, а не вызванной конфаундером или смещением (bias); б) каково направление этой ассоциации”.

И, далее:

“Один из способов ответить на этот вопрос – включить в схему с DAG предварительные знания, основанные на [критериях] Хилла (или аналогичных критериях), чтобы определить, какие грани-стрелки можно считать причинными”⁶⁴.

Иными словами, чтобы построить каждую стрелку в DAG, по мнению [336] необходимо использовать причинный подход, преимущественно основанный на все тех же критериях, что нами и было независимо сказано выше.

Чрезвычайная, порой, сложность DAG в медицине [277] (63 узла для дифференциальной диагностики гипертонии “при первичном обращении”), как и для рассмотренных нами в [1] “Сетей причинности” (“Web of Causation”), делает маловероятным какое-либо реальное применение. Это наглядные иллюстрации и, может, вспомогательные инструменты, но не методологии. Такие схемы красиво представлять во время учебного процесса.

Конечно, все это только наше мнение, хотя и подкрепленное, скажем, в [335, 336]. Формально же теория DAG на равных называется среди двух – четырех методов установления причинности, которые ныне рассматриваются вне причинных критериев [12, 13, 19, 24, 27, 40, 56, 59, 67, 139, 200, 202–204, 206, 207, 246, 282].

DAG в радиационных дисциплинах

Поиск через PubMed на [“directed acyclic graph” & radiation] дал пять источников, из которых три имели какое-то отношение к теме (в остальных “радиация” использовалась в эволюционном смысле – как “расхождение” и др.). Две работы, одной группы, имели отношение к радиотерапии [337, 338], а еще одна – к использованию байесовских сетей при оценке риска радиационной пневмонии [339]. Среди проанализированных в упоминавшемся систематическом обзоре [271] 234 работ по использованию DAG в медицине и здравоохранении, всего в одной публикации называлось облучение (радиотерапия) [340].

Таким образом, наши рис. 3 и 4 имеют, вероятно, некий приоритет.

Модель структурных уравнений

Это четвертая относительно известная модель установления каузальности вне критериев причинности, хотя она выделена и названа не во всех обобщающих тематических обзорах [12, 14, 19, 86, 205, 282]. Согласно [12], первоначально DAG были разработаны как интуитивное средство моделирования структурных уравнений, в котором сеть причинно-следственных связей моделируется системой формул и независимых предположений. Каждое уравнение показывает, как переменная индивидуального ответа (конечный результат, эффект, зависимость) изменяется при варьировании ее прямых (родительских) причинных переменных. Структурные уравнения с неизвестными параметрами выходят за рамки DAG, определяя функциональную форму эффектов, но не дают их точных значений. Таким образом, структурные уравнения являются алгебраическими, но не полностью количественными представлениями причинных отношений.

Здесь данная модель не рассматривается.

Метод количественной оценки ошибок (неопределенностей) эпидемиологического исследования С. V. Phillips

Наименование метода, точнее подхода, не выделено авторами в какую-то жесткую конструкцию, следующее: “Error quantification approach” (2004–2005) [16–18]. Метод представляет формальный интерес, поскольку С. V. Phillips и К. J. Goodman являются активными критиками подхода, основанного на критериях причинности, в частности Хилла [6, 9, 18, 33, 165]. Что же ими, как и К. J. Rothman выше, предлагалось взамен?

По сути ничего конкретного в плане установления именно причинности в эпидемиологическом и биологическом плане, и мы прошли бы мимо этой модели, если бы в статье о критериях Хилла от 2005 г., под авторством К. J. Goodman и С. V. Phillips, в энциклопедии по статистике в социальной психологии (“Behavioral Science”), в конце не было приведено следующее [18]:

“...обращение к набору критериев мало что дает для ответа на этот вопрос. Но недавние разработки в области методов количественной оценки неопределенности [17] создают инструменты для оценки вероятности того, что наблюдаемая связь обусловлена альтернативными объяснениями, которые включают случайную ошибку или смешение исследования (bias), а не причинную связь”.

Материал в работе [17] от 2003 г. показывает, что названное, по всей видимости, это разработка С. V. Phillips (хотя, порой, с разными соавторами), поскольку в [17] имеется много ссылок на соответствующие публикации, начиная с тезисов 1999 г.

Суть метода кратко заключается в том, что на каждом этапе эпидемиологического исследования необходима количественная оценка ошибки (метода, измерения и пр.; “неопределенности”) с последующим ее учетом. А не просто выдача конечного показателя с единственной, “точечной” ошибкой или доверительными интервалами. Оценку предлагалось проводить в том числе путем моделирования методом Монте-Карло и байесовского подхода. Иллюстрации начинаются с аналогии при округлении в математике значений до той или иной цифры после запятой с объяснениями, почему это имеет смысл в эпидемиологических исследованиях [17]. То есть так иллюстрируются количественные оценки неопределенности. Какое отношение данный подход имеет к нередко качественному определению эпидемиологических и биологических причинных зависимостей, понять не удается; публикаций на эту тему после 2005 г. [18] не обнаружено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем разделе ссылки, как правило, не приводятся — их можно найти выше.

Часть 2 сообщения 4 является составной по смыслу: в ней рассмотрены три отдельных направления, являющихся продолжением и, порой, завершением наших предыдущих исследований на тему критериев причинности [1–10].

Нельзя было пройти мимо попыток систематизации и построения иерархии (“рангов”) критериев причинности, выполненных на основе различных подходов. Здесь нами использовались две методологии: обращение к разработкам различных исследователей, т.е. как бы теория, и оценка путем определения частоты встречаемости того или иного пункта в тех работах, в которых критерии причинности использовались как способ установления каузальности эффектов. То есть как бы из практики.

У различных авторов и международных организаций иерархия критериев и частота использования конкретных пунктов варьируют. Но, если не считать априорно лидирующего критерия “Временная зависимость”, на первые два места следует поставить “Силу связи” и “Постоянство ассоциации” (последовательность их может быть и обратной) — сугубо индуктивные подходы. Третье место занимает “Эксперимент контрафактический” (т.е. “природный”), который, однако, доступен в эпидемиологии достаточно редко [7]. Более того, оценки в областях экологии и экотоксикологии продемонстрировали, что ни один из псевдо-экспериментальных дизайнов (до и после контрольных воздействий на окружающую среду) не является надежным [341] (в наших обзорах [7, 9, 10] на данную тему этот факт не приводился).

Поэтому на третье место может выходить критерий “Биологический градиент” (т.е. зависимость “доза—эффект”). В областях экологии и экотоксикологии, где не только эксперименты, но, порой, и обсервационные исследования на людях недоступны, ранги критериев специфичны: на первых местах находятся “Биологическое правдоподобие” и, вновь, “Эксперимент контрафактический”.

Другой важной темой является критика каузального подхода в обсервационных дисциплинах, основанного на критериях причинности. Было выявлено 10 направлений подобной критики, начиная от отсутствия доказательности самого индуктивного подхода, которому отвечает большинство критериев Хилла. Не вдаваясь в подробности описанного выше, скажем, что некоторые авторы (M. Susser, D.L. Weed) пытались дополнять список критериев некоторыми принципами, вводящими дедуктивные подходы, но все это представляется мало подходящим для практики эпидемиологии и здравоохранения.

Существует также мнение, что критерии причинности, являющиеся как бы “подтверждающими эффекты”, надо оставить только для принятия решений в области здравоохранения, поскольку с их помощью невозможно доказать каузальные связи в сфере “чистой науки”, где главное — фальсификация гипотез, т.е. “отрицание”. Вряд ли этот подход для эпидемиологии может быть принят всерьез.

Имелись и еще претензии к критериям, основанные на их “мозаичности”, мультидисциплинарности и субъективизме, равно как и неабсолютности (критерии “обременены оговорками и исключениями” [13, 52, 110, 138, 191]), но все подобные вопросы можно поставить почти перед любыми подходами в области естественнонаучных дисциплин.

Важным мог бы быть тезис о том, что доказательность подхода, основанного на причинных критериях, “никогда не была проверена экспериментально” [18, 20, 33], если бы не исследование Swaen G., van Amelsvoort L., 2009 [55], в котором, во-первых, была разработана методика рангового взвешивания критериев Хилла, и, во-вторых, проводилась ее проверка путем оценки вероятности канцерогенных эффектов для агентов, выбранных по списку МАИР (IARC) в категориях 1 и 2A. Частота согласованных (точных) прогнозов составила 82%; модель верно классифицировала 89% канцерогенов категории 1 и 71% канцерогенов категории 2A. Несмотря на возможность “круговой логики” (ведь МАИР нередко использует для подтверждения канцерогенности факторов именно критерии Хилла), тем не менее, некая проверка адекватности комплекса причинных критериев все же была проведена.

Наш цикл сообщений оказался бы неполным, если бы не были рассмотрены иные модели оценки причинности эффектов в эпидемиологии, вне каузальных критериев. В соответствующих обзорах обычно называют еще две, максимум четыре модели [12]. Первая и самая известная, которую называют порой идеологической основой современной эпидемиологии [19, 86, 142], это уже отчасти рассматривавшаяся нами ранее [1] модель достаточной компонентной причины K.J. Rothman (“пирог причинности”), подразумевающая детерминизм эпидемиологических эффектов — в отличие от позиции практической эпидемиологии и здравоохранения, в которой причинность определяется как вероятностная. Модель K.J. Rothman имеет значительные достоинства в описании и интерпретации причинности, которая всегда многокомпонентна и является результатом действия комплекса не одного фактора. Всего нами насчитано шесть пунктов, отражающих положительные стороны модели. Но восемь пунктов, нередко серьезных, отражают недостатки модели и ее во многом только теоретический и иллюстративный характер. Как сам K.J. Rothman в начале внедрения своей модели [215], так и другие авторы позже, приводили тезис о том, что она отражает как бы “чистую науку”, метафизический взгляд на причинность индивидуального уровня, в отличие от практики эпидемиологии с ее причинностью популяционного уровня.

Второй моделью установления каузальности является контрафактическая, также отчасти рассмотренная нами ранее [7]. Иное наименование ее — “модель потенциальных исходов”. По сути контрафактический подход, т.е. выстраивание альтернативных исходов, “от противного”, а также формирование контролей в экспериментальных и обсервационных дисциплинах, является обычной практикой, но “контрафактический эксперимент” в эпидемиологии и экологии, равно как в их приложениях для дисциплин радиационного профиля, как сказано, возможен редко [7, 341].

Третьей каузальной моделью является модель направленных ациклических графов или причинных диаграмм с общепринятой аббревиатурой “DAG”. Суть модели — в визуализации детерминированной или вероятностной причинности. Модель DAG входит также в байесовские сети. Распространенность DAG в эпидемиологии не слишком велика; основная ее цель состоит в устранении эффектов конфаундеров и смещений отбора. По мнению некоторых авторов [284], к которому мы присоединяемся, модель DAG следует рассматривать как инструмент, но не как независимую концепцию причинности.

Наконец, порой называется также модель структурных уравнений, которая, как и предыду-

щие модели, неспособна установить количественные причинные отношения и нами здесь подробно не рассматривалась. В процессе исследования был обнаружен также подход С.В. Phillips, заключающийся в попытках именно количественной оценки ошибок (неопределенностей) на всех этапах эпидемиологического исследования, который его авторы упоминают в контексте отрицания ими значимости критериев Хилла [18]. Но указанный подход не получил, видимо, развития (поскольку, судя по всему, тривиален) и не упоминается после 2005 г. [18].

Таким образом, в части 2 сообщения 4 нами были объективно рассмотрены, по-видимому, все известные, упоминающиеся и даже не упоминающиеся ныне модели установления причинности в эпидемиологии. Собраны все “за” и все “против” по каждой из них, и сомнительно, что по главным моментам можно добавить что-то еще. Наш анализ был полностью объективным, хотя и не беспристрастным, ибо, на наш взгляд, все приведенные вне причинных критериев модели и способы установления каузальности эффектов оказываются или качественными и иллюстративными, или представляют из себя лишь графический либо математический аппарат, служащий все тому же исходному подходу. Основанному на логике человеческого мышления и, если заглянуть вглубь, на все тех же причинных критериях.

Мы не раз упоминали ранее [1–10] и здесь, что международные организации из областей эпидемиологии, здравоохранения, экологии, экотоксикологии и пр., результатом деятельности которых является принятие решений и практические рекомендации, в своих официально сформулированных подходах используют именно причинные критерии, нередко называемые критериями именно Хилла. Широта их применения в самых разных направлениях впечатляет, в то время как использование остальных перечисленных моделей просто несравнимо.

Вопрос о применении критериев причинности (“критериев Хилла”) в самых разных обсервационных дисциплинах и самыми разными организациями (социология, экономика, юридическая область, психология, различные эпидемиологии, здравоохранение и прочие направления) мы надеемся рассмотреть в заключительной работе нашего цикла – части 3 настоящего сообщения 4.

ПРИМЕЧАНИЯ

1. “Here, then, are nine different viewpoints from all of which we should study association before we cry causation. What I do not believe – and this has been suggested – is that we can usefully lay down some hard-and-fast rules of evidence that must be obeyed before we accept cause and effect. None of my nine viewpoints can bring indisputable ev-

idence for or against the cause-and-effect hypothesis and none can be required as a sine qua non. What they can do, with greater or less strength, is to help us to make up our minds on the fundamental question – is there any other way of explaining the set of facts before us, is there any other answer equally, or more, likely than cause and effect?” [11] (здесь и далее – перевод А.К.).

2. В работе Phillips C.V., Goodman K.J., 2004 [33], под названием “Пропущенные уроки сэра А.В. Хилл”, сказано, что “Хилл советовал эпидемиологам избегать слишком большого акцента на значении статистического испытания, учитывая наблюдение, что систематическая ошибка часто является большей, чем случайная ошибка”. “Его предложения о том, как интуитивно (intuitively) оценивать причинную обусловленность, почти полностью теряются, если сводить все к контрольному списку (checklist)”. Таким образом, ведущий мировой медицинский статистик XX в. [2], А.В. Хилл относился к статистике, судя по всему, прагматично.

3. Некоторые авторы (например [13, 35, 37, 38]) рассматривали момент об абсолютности “Временной зависимости”, но никак не в связи с приведенной цитатой из Hill A.V., 1965 [11]. Только в пособии по эпидемиологии Aschengrau A., Seage G.R., III., 2014; 2020 [40] обратили внимание, сразу после цитирования из [11], на несуразность: “Мы согласны с сутью вывода Хилла, но мы полагаем, что одна часть его утверждения неверна – “Временная зависимость” является требованием причинности”. (“We agree with the essence of Hill’s conclusion; however, we think that one part of his statement is incorrect – temporality is a requirement for causality”.) Цитируем в связи с редкостью столь очевидного вывода, единичного для многих сотен источников. Наверное, это материал для психологии.

4. “While data to support some criteria may be incomplete or missing for any given assessment, these criteria offer a useful way to evaluate available information” [61].

5. “The strong consensus among epidemiologists is that conclusions about causation should not be drawn, if at all, until a number of criteria have been considered” [62].

6. “Today, the 1964 Surgeon General’s report and Hill’s subsequent causal criteria are routinely cited as authoritative statements of the proper method for assessing a body of etiological evidence” [63].

7. “It is generally accepted that the Bradford Hill criteria, as formulated in 1965, are still the most relevant criteria to be used in causal inference”. “It is generally accepted that the Bradford Hill criteria, as formulated in 1965, are still the most relevant criteria to be used in causal inference”. “Bradford Hill criteria still remain key components to causal inference” [55].

8. “We believe that Bradford Hill’s guidelines form a useful tool as they stand” [37].

9. “Various modifications of this list have been suggested, and many of the elements remain cornerstones of judgment on whether an exposure really does cause a disease, or whether an intervention is effective in preventing or treating disease” [56].

10. “Another proposed benefit of using Hill’s criteria was that these provided a framework within which allowance could be made for incomplete datasets and missing information” [38].

11. “Guidelines suggested by Bradford-Hill are often used to judge the confidence that a risk factor (e.g. radiation exposure) might cause increased incidence in a population of health outcomes (e.g. cancer)” [65].

12. “The Bradford Hill Criteria remain one of the most cited concepts in health research and are still upheld as valid tools for aiding causal inference” [66].

13. “...these have stood the test of time as a valuable way of assessing the strength of causal inference where an association has been demonstrated” [60].

14. “Notwithstanding the renewed interest in other models of causality over the past few years... Hill’s guidelines remain the cornerstone of causal inference for the practical epidemiologist and health policy expert” [27].

15. “In spite of the rapid development in theoretical epidemiology, they have remained at least as a reference point for causal thinking in review committees and for decision makers” [67].

16. “Hill also stressed that it was meaningless to combine criteria into scores because an association was not more likely to be causal if it met more criteria” [68].

17. “...he offered no means of deciding whether these aspects hold when considering a given association, no hierarchy of importance among them, and no method for assessing them to arrive at an inference of causation. Hill included the list of nine viewpoints in four editions of his textbook of medical statistics from 1971 through 1991..., without further elaboration than appeared in the original paper” [18].

18. Критерий “Прогностическая эффективность” (“Predictive performance”) был предложен М. Susser как уступка “Popperian Epidemiology” [10] и далее использован Г.А. Фох при формировании комплекса руководящих принципов причинности для экологии и экоэпидемиологии [89].

19. Факт наличия ассоциации выделен в критерий также М. Susser [10].

20. “The selection of criteria is more a matter of customary practice than theoretical rigor”, “...is more a matter of personal preference than of careful inquiry” [90].

21. В Gordis L., 2014 [39] сначала названы все критерии Хилла (кроме “Аналогии”), о чем нами было сказано ранее [10]. Но затем, в постадийном перечне доказательных методологий, на стадии II по использованию руководящих принципов, перечислены только 7 критериев, при отсутствии не только “Аналогии”, но и “Специфичности”.

22. Ключевое событие (Key Event): наблюдаемый воспроизводимый этап (который может быть измерен прямо или косвенно, или обоснованно выведен на основе знания патогенеза неблагоприятного эффекта), являющийся необходимым элементом МОА и имеющий решающее значение для результата. МОА – “Способ действия” (“Mode of Action” перевод наш. – А.К.) – биологически правдоподобная серия химически-специфичных ключевых событий, начинающаяся с воздействия и продолжающаяся через взаимодействие агента внутри клетки, а также последующие физиологические изменения и изменения тканей или органов, приводящие к неблагоприятному эффекту или исходу [108]. См. также в [10].

23. Нами была сделана попытка связаться по e-mail с первым автором [55], G. Swaen, чтобы узнать судьбу столь важной разработки, которая никак не отражалась в последующих публикациях данного исследова-

теля. Адрес был официальный, с соответствующего сайта учреждения, но ответа получено не было.

24. “Задача определения причинно-следственной связи в общественном здравоохранении всегда определялась ограниченностью доступных данных, пониманием лежащих в основе [всего] биологических или социологических процессов, и нашей способностью вмешиваться в реальный мир. Столкнувшись с иногда ограниченными данными и зачастую с плохим пониманием сети взаимосвязанных факторов в сложном мире, мы возвращаемся к прагматизму”. (“The challenge of determining causation in public health has always been shaped by the limitations of the available data, the understanding of the underlying biological or sociological processes, and our ability to intervene in the real world. Faced with sometimes limited data and an often poor understanding of a network of connected factors in a complex world, we revert to pragmatism”.) [22].

25. “If we ask for proof in medicine, or any other empirical science, we may be asking for something that does not exist” [122] (первоисточник недоступен; цитировано по [123, 124]).

26. “Контрафактический идеал” обосновывает идеальную контрольную группу, когда индивидум или группа людей, подвергавшихся воздействию, сравниваются с тем же самым индивидулом 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, то есть контроли (“контрасты”), имитирующие “идеал” [7, 8].

27. “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”. (“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”.) [11].

28. “...now very few philosophers or scientists still think that scientific knowledge is, or can be, proven knowledge. But few realize that with this the whole classical structure of intellectual values falls in ruins and has to be replaced: one cannot simply water down the ideal of proven truth – as some logical empiricists do – to the ideal of “probable truth” or – as some sociologists of knowledge do – to “truth by [changing] consensus”” [132].

29. В работе Cox L., 2018 [26] причинные подходы в эпидемиологии расширены до девяти, но вероятностная причинность названа первой. Итак: 1) Вероятностная причинность; 2) Ассоциативная причинность (более высокие риски – при более высоких воздействиях); 3) Атрибутивная причинность (R дополнительных случаев в человеко-лет на единицу воздействия); 4) Контрафактическая причинность (снижение воздействия на единицу показателя обуславливает уменьшение частоты на R человеко-лет); 5) Прогнозирующая (predictive) причинность (наблюдение за эффектом после контрафактического вмешательства); 6) Структурная причинность (среднее количество случа-

ев на человеко-лет выводится из величины воздействия); 7) Манипулятивная причинность (уменьшение воздействия на одну единицу снижает количество ожидаемых случаев на R человеко-лет); 8) Объяснительная/механистическая причинность (увеличение воздействия на одну единицу вызывает изменения, распространяющиеся через биологическую сеть причинных механизмов); 9) Без причинной связи.

30. “However, although we can engage in fantasies of deterministic causal attribution, we should recognize that by ignoring the constraints imposed by how the material world is, we encourage the mythopoetics of personalized medicine. Epidemiologists, surely, should be suspicious of such” [142].

31. Явные отрицания критериев причинности в работах К.Ж. Rothman вплоть до 2005 г. [52, 110, 137, 138] сглажены в последних пособиях 2008–2014 гг. [13, 53, 143]. Продолжая стоять на позиции детерминированной причинности и только гипотетико-дедуктивного метода, К.Ж. Rothman (один или с соавторами) минимум с 2005 г. [52, 110] указывали, что, хотя по философским соображениям набора причинных критериев не существует, тем не менее, “списки причинных критериев стали популярными, возможно, потому, что они, как кажется, обеспечивают дорожную карту [для прохождения] через сложную территорию” [13, 52, 110, 143].

32. “The main causal model used by epidemiologists today is Rothman’s “pies”” [19].

33. “...the current system of epidemiology is very much determined by the thinking of Rothman” [86].

34. “Rothman’s 1986 book *Modern Epidemiology* [127] represented a watershed moment in the discipline” [142].

35. Как сказано в [156], “по иронии судьбы, NRC USA продолжает рекомендовать систему установления причинности GRADE, которая тесно связана с критериями Хилла [155]”.

36. “Epidemiologists seem to confuse the practical results of epidemiological research at the population level with the metaphysical views about the reality of disease causation at the individual level in their writings on causation” [158].

37. “The scientific method does not operate in isolation, but is conducted by the scientific community, which has specific internal norms to guide the activities of scientists in applying the scientific method. These norms include truthfulness, consistency, coherence, testability, reproducibility, validity, reliability, openness, impartiality and transparency” [161, 162]. Эти положения уже цитировались нами ранее [1].

38. В качестве примера условной, но научно обоснованной оценки в НКДАР-2012 [161] приводится пример с трансгенерационными эффектами облучения у человека (т.е. нарушениями и патологиями у необлученных потомков облученных родителей). Эпидемиология не дала доказательств наличия таковых за более чем 70 лет масштабных исследований (с 1948 г. [163]). Однако НКДАР сделал вывод о рисках трансгенерационных эффектов радиации для человека на основе экспериментов на животных, для которых таковые эффекты выявляются однозначно (см. в [6, 9, 118]).

39. “Incorporating non-scientific concerns. This approach may or may not take account of science-based inferences. In this case, decision-makers may take account of

norms external to science such as social responsibility, ethics, utility, prudence, precaution and practicality of application. Such considerations, while important, are outside of the Committee’s remit, and are mentioned here only for the sake of completeness” [161].

40. Однозначное акцентирование в [43, 91] на различиях выводов в исследованиях [170, 171] по влиянию алкоголя на частоту рака молочной железы не представляется столь однозначным. Использование в [170] (1989) критериев “Сила связи”, “Постоянство ассоциации”, “Специфичность”, “Временная зависимость” и “Согласованность с текущими фактами и теоретическими знаниями (Coherence)” привело к выводу об отсутствии причинности. Заключение второго исследования [171] (1990), основанное на тех же критериях, было хотя и несколько иным, но не столь уж категоричным: “при факторах риска рака молочной железы, но не сердечных заболеваний, разумно ограничить употребление алкоголя до тех пор, пока не будут изучены его эффекты”. Ныне МАИР классифицирует алкоголь как фактор риска рака молочной железы [172].

41. “Burch is very critical of the statement that the “causal significance of an association is a matter of judgment which goes beyond any statement of statistical probability”. This is true in science in general. One can place a statement of probability on the findings of a specific experiment, or of a sample survey, but it is impossible to place a probability statement and confidence limits on the truth of a scientific hypothesis. A major reason for this is that a demonstration of causation depends upon a synthesis of sets of data of different types. It would be worthwhile summarizing this logical approach, since it serves as a general background for the more detailed discussion” [129].

42. Метод проверки наличия конфаундера для ассоциации эффекта с интересующим фактором. Подыскивается иное воздействие или эффект, которое может быть обусловлено тем же конфаундером, но ассоциация с которым лишена биологического правдоподобия. Если и здесь связь сохраняется, значит, налицо присутствие единого вмешивающегося фактора. Так, курение дает одинаковую ассоциацию со смертностью и от суицидов (биологический механизм можно придумать), и от убийств (правдоподобие отсутствует). В обоих случаях вероятно влияние поведенческих факторов [178]. Другие примеры см. в [8].

43. “Scientists these days tend to keep up a polite fiction that all science is equal. Except for the work of the misguided opponent whose arguments we happen to be refuting at the time, we speak as though every scientist’s field and methods of study are as good as every other scientists, and perhaps a little better. This keeps us all cordial when it comes to recommending each other for government grants” [179].

44. Alvan R. Feinstein (США; 1925–2001): “Мета-анализ — статистическая алхимия 21 века... идея получить что-то даром, одновременно игнорируя установленные научные принципы” [181]. Был таким критиком, что даже по сути некролог ему, написанный А. Morabia в 2002 г., имеет название: “Спорная дискуссия о страстном полемисте” [182]. А.Р. Feinstein и умер, как и жил: от сердечного приступа во время дискуссии на одном из симпозиумов [182]. Данный автор ввел в эпидемиологию и доказательную медицину:

термин “золотой стандарт” для RCT (1982 г., вместе с R.I. Horwitz [183]), наименование “классическая эпидемиология” [184, 185] и др. [9].

45. “In a controlled trial, as in all experimental work, there is no need in the search for precision to throw common sense out of the window” [116].

46. Можно сделать, однако, иные подборки на любой вкус: подтверждающие “стандартное” положение прежних времен, что обсервационные исследования завывают эффекты сравнительно с RCT или, реже, что занижают их (источники см. в систематических обзорах [187–189]).

47. “These criteria offered by Hill are saddled with reservations and exceptions” (1982) [191] (цитировано по [121]) и “As is evident, the standards of epidemiologic evidence offered by Hill are saddled with reservations and exceptions” (2005–2008) [13, 52, 110, 138].

48. “Although checklists may not be appropriate for causal inference, the points laid out by Hill are still important considerations. The criteria may be useful when applied in the context of specific hypotheses” [53].

49. “Assertions that each of Hill’s criteria can be dispensed with (usually advanced authoritatively without supporting evidence) are improvident if the goal is to establish causation” [34].

50. INUS – “Insufficient and Non-redundant part of an Unnecessary but Sufficient condition” [210, 211], т.е. “Недостаточная, но не лишняя часть не необходимого, но достаточного условия”. Перевод наш, поскольку на русском языке не встретилось ничего лучше. Например, в философской статье из МГУ Д.А. Голосного от 2014 г. [212], где рассматриваются воззрения J.L. Mackie, взяты какие-то юридические обороты (“причинение”). В [212] использована конструкция: “выступает недостаточной, но необходимой частью условия, которое само по себе является не-необходимым, но достаточным”. Это не близко к оригиналу. В 1965 г. [210] J.L. Mackie представил в качестве примера INUS комплексную причинность пожара: произошло короткое замыкание, которое не является необходимым условием, поскольку к пожару могли привести и иные причины. Равным образом оно и недостаточно, так как, если бы рядом не было горючих материалов, то замыкание бы ничего не дало. Причина носила, таким образом, комплексный характер и состояла из сочетания разных факторов, которые сделали ее достаточной. В 1974 г. [211] J.L. Mackie привел пример с приемом яда, когда человек не использовал антидот и не имел природного очищения путем рвоты. Какова причина смерти? Умер ли человек от того, что в организм поступил яд, или от того, что не принял антидот, или же от того, что его желудок не сработал рвотой? Одно только поступление яда недостаточно: многие принимали яд без наступления смерти (поскольку их вырвало). Но прием яда является частью совокупности условий, которые совместно достаточны для летального исхода. Кроме того, исходя именно из этого комплекса летальных условий (не принимая во внимание другие комплексы, достаточные для смерти от иных причин), один только прием яда не является лишним: смертные случаи *от яда* не происходят при обстоятельствах, когда яд не был принят. Таким образом, прием яда – недостаточная, но и не лишняя часть не необходимого,

но достаточного условия для смерти (цитировано по [213]).

51. “In our ignorance, the best we can do in assessing risk is to classify people according to measured risk indicators and then assign the average risk observed within a class to persons within the class. As knowledge or specification of additional risk indicators expands, the risk estimates assigned to people will depart from average according to the presence or absence of other factors that predict the outcome” [13]. Это третье издание “Modern Epidemiology”, от 2008 г. Судя по цитате в [142], практически аналогичные рассуждения имели место и в первом издании от 1986 г. [137].

52. “What is required is much more than the application of a list of criteria. Instead, one must apply thorough criticism, with the goal of obtaining a quantified evaluation of the total error that afflicts the study. This type of assessment is not one that can be done easily by someone who lacks the skills and training of a scientist familiar with the subject matter and the scientific methods that were employed. Neither can it be applied readily by judges in court, nor by scientists who either lack the requisite knowledge or who do not take the time to penetrate the work” [110].

53. Согласно “Health belief model” (“Модель ожидания здоровья”; перевод наш, поскольку устоявшаяся русскоязычная терминология отсутствует), люди, как правило, не желают менять свое поведение, если они не верят в преимущества подобных изменений [228]. К этому полезно добавить цитату из Hill A.V., 1965 [11]: “чтобы заставить людей сжигать в своих домах то топливо, которое им не нравится, или заставить перестать курить, а также есть жиры и сахар, которые им нравятся”, нужны были “очень веские доказательства” (оригинал цитаты см. в [10]).

54. Jeremiah Noah Morris (1910–2009; Шотландия) – известный эпидемиолог в области здравоохранения, который впервые связал важность физической активности для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний. Популяционный подход; индивидуальные и групповые риски [234].

55. Для П.С. Лапласа вероятность относительна: “Вероятность обуславливается отчасти этим незнанием, а отчасти нашим знанием” (“Probability is relative, in part to ignorance, in part to our knowledge”) [238]; цитировано по [226]). Если бы мы могли знать мир во всей его полноте и располагать бесконечным интеллектом, то нам якобы не понадобилась бы вероятность [226].

56. “The conceptual framework for causes presented here is intended neither as a review nor an expansion of knowledge, but rather as a viewpoint which bridges the gap between metaphysical notions of cause and basic epidemiologic parameters. The focus, then, is neither metaphysics nor epidemiology, but the gulf between them... may facilitate communication about causes of illness” [215].

57. “...epidemiologists seem to confuse the practical results of epidemiological research at the population level with the metaphysical views about the reality of disease causation at the individual level in their writings on causation”; “On the one hand, I answer the question for a useful notion of cause for epidemiological practice by defending a probabilistic account in terms of average effects as an appropriate one. On the other hand, I answer the question of the metaphysical presuppositions of causal concepts

in epidemiology by defending Kenneth Rothman's view on causation as one providing an insightful answer to that question" [158].

58. "SCC models (the only ones originating in epidemiology) stand apart in requiring specification of mechanisms within the individual units under study. There are rarely data to support such detailed specification, which may explain why SCC models have seen little use beyond teaching examples" [12].

59. "An example is: "If sepsis had occurred, the patient would have died" and "if no sepsis had occurred, the patient would not have died". We need not go into the details of this widely acclaimed theory because its very basis is too speculative and beyond any accessible reality" [202].

60. "It is absolutely impossible to ground them in the experiential world and test them empirically. Accordingly, an advocate of a counterfactual will fail to reasonably answer the basic epistemological question "how do you know that?". Notwithstanding their intriguing metaphysical aura, counterfactuals cannot be relied upon and fruitfully used in empirical-practical domains such as medicine. Diagnostic-therapeutic decision-making ought not to rest on untestable etiologic speculation if more reliable knowledge is available. In addition, it has been convincingly demonstrated that counterfactuals lead to inferential absurdities in deductions and should therefore be avoided in scientific reasoning" [202].

61. Неспособность выявить избыточный риск смертности от рака для большинства работников мировой ядерной индустрии, накопивших за период занятости, согласно нашему исследованию (63 когорты из 18 стран и интернациональные группы), средние дозы, редко превышающие 100 мЗв [324], приводят к выводу о трудностях фиксации для подобных доз стохастических эффектов вследствие неопределенностей и конфаундеров [219].

62. Весомые ссылки с конкретными зависимостями "Возраст – частота смертности от рака" нелегко найти, поэтому мы привели все нам известные.

63. Относительно вопроса, действительно ли растет ныне частота смертности от рака от года к году (скорее, наоборот, по данным РОССТАТа), см. в нашей работе [10] примечание 32.

64. "We use a DAG to visualise complex associations, but when we only have observational data at our disposal, we must find other ways to assess a) whether a particular association is causal and not due to confounding or other bias, and b) what the direction of this association is". "One way to answer this question is by incorporating prior knowledge in Hill's scheme (or similar criteria) with DAGs to determine which edges can be considered causal" [336].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ СУБЪЕКТИВНЫХ УКЛОНОВ

Конфликт интересов отсутствует. Представленное исследование, выполненное попутно в рамках более широкой бюджетной темы НИР ФМБА России, не поддерживалось никакими иными источниками финансирования. При выполнении работы не имелось временных рамок, официальных требований, ограничений, или же иных внешних объективных либо субъективных вмешивающихся факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 1. Постановка проблемы, понятие о причинах и причинности, ложные ассоциации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 1. С. 1–32. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 1. Problem statement, conception of causes and causation, false associations // Radiat. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2019. V. 59. № 1. P. 1–32. (In Russ. Engl. abstr.)]. *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 // Biol. Bull. (Moscow). 2019. V. 46. № 11. P. 1458–1488. <https://doi.org/10.1134/S1062359019110165>. <https://doi.org/10.1134/S0869803119010065>
2. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 2. Постулаты Генле-Коха и критерии причинности неинфекционных патологий до Хилла // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 4. С. 341–375. [*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 // Radiat. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2019. V. 59. № 4. P. 341–375. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.1134/S0869803119040052>
3. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Зубенкова Э.С. и др.* Сила связи. Сообщение 1. Градации относительного риска // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 4. С. 5–17. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S. et al.* Strength of association. Report 1. Graduation of relative risk // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost ("Medical Radiology and Radiation Safety"; Moscow). 2019. V. 64. № 4. P. 5–17. (In Russ. Engl. abstr.)] https://doi.org/10.12737/article_5d1adb25725023.14868717
4. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Молодцова Д.В. и др.* Сила связи. Сообщение 2. Градации величины корреляции // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 12–24. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Molodtsova D.V. et al.* Strength of association. Report 2. Graduation of correlation size // Medits. Radiologiya Radiat. Bezopasnost ("Medical Radiology and Radiation Safety"; Moscow). 2019. V. 64. № 6. P. 12–24. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.12737/1024-6177-2019-64-6-12-24>
5. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла "Временная зависимость". Обратная причинность и ее радиационный аспект // Радиационная биология. Радиоэкология. 2020. Т. 60. № 2. С. 115–152. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's criteria "Temporality". Reverse causation and its radiation aspect // Radiat. Biol. Radioecol. ("Radiation biology. Radioecology", Moscow). 2020. V. 60. № 2. P. 115–152. (In Russ. Engl. abstr.)]. *Kotero A.N.*,

- Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's Temporality criterion: reverse causation and its radiation aspect // *Biol. Bull. (Moscow)*. 2020. Т. 47. № 12. С. 1–33. <https://doi.org/10.1134/S1062359020120031>. <https://doi.org/10.31857/S086980312002006X>
6. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла “Биологическое правдоподобие”. Интеграция данных из различных дисциплин в эпидемиологии и радиационной эпидемиологии // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т. 60. № 5. С. 453–480. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's criteria “Biological plausibility”. The data integration from different disciplines in Epidemiology and Radiation Epidemiology // *Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow)*. 2020. V. 60. № 5. P. 453–480. (In Russ. Engl. abstr.)] <https://doi.org/10.31857/S0869803120050069>
 7. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Бирюков А.П.* Критерий Хилла “Эксперимент”. Контрафактический подход в дисциплинах нерадиационного и радиационного профиля // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т. 60. № 6. С. 565–594. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Biryukov A.P.* Hill's criteria “Experiment”. The counterfactual approach in non-radiation and radiation sciences // “*Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow)*”. 2020. V. 60. № 6. P. 565–594. (In Russ. Engl. Abstr.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869803120060193>
 8. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 1: Первые пять критериев Хилла: Использование и ограничения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021. Т. 61. № 3. С. 300–332. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 3, Part 1: first five Hill's criteria: use and limitations // *Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow)*. 2021. V. 61. № 3. P. 300–332. (In Russ. Engl. abstr.)]. <https://doi.org/10.31857/S0869803121030085>
 9. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 3. Часть 2: последние четыре критерия Хилла: использование и ограничения // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021. Т. 61. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 3, Part 2: last four Hill's criteria: use and limitations // *Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow)*. 2021. V. 61. (In Russ. Engl. abstr.)]
 10. *Котеров А.Н.* Критерии причинности в медико-биологических дисциплинах: история, сущность и радиационный аспект. Сообщение 4. Часть 1: критерии после Хилла: и экологические критерии // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2021. Т. 61. [*Kotero A.N.* Causal criteria in medical and biological disciplines: history, essence and radiation aspect. Report 4, Part 1: Post Hill criteria and ecological Criteria // *Radiats. Biol. Radioecol. (“Radiation biology. Radioecology”, Moscow)*. 2021. V. 61. (In Russ. Engl. abstr.)]
 11. *Hill A.B.* The environment and disease: association or causation? // *Proc. R. Soc. Med.* 1965. V. 58. № 5. P. 295–300. <https://doi.org/10.1177/0141076814562718>
 12. *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>
 13. *Rothman K.J., Greenland S., Poole C., Lash T.L.* Causation and causal inference // In: “*Modern Epidemiology*” / Eds K.J. Rothman, S. Greenland, T.L. Lash. 3rd ed. Philadelphia (PA): Wolters Kluwer, 2008. P. 5–31.
 14. *Greenland S., Pearl J.* Causal Diagrams // In: “*International Encyclopedia of Statistical Science*” / Ed. M. Lovric. 2011. P. 208–216. https://doi.org/10.1007/978-3-642-04898-2_9
 15. *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.
 16. *Phillips C.V., LaPole L.M.* Quantifying errors without random sampling // *BMC Med. Res. Methodol.* 2003. V. 3. Art. 9. 10 p. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-9>
 17. *Phillips C.V.* Quantifying and reporting uncertainty from systematic errors // *Epidemiol.* 2003. V. 14. № 4. P. 459–466. <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000072106.65262.ae>
 18. *Goodman K.J., Phillips C.V.* Hill's Criteria of Causation // *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*. V. 1 / Eds. B.S. Everit, D.C. Howell. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd., 2005. P. 818–820.
 19. *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>
 20. *Newman M.C., Zhao Y., Carriger J.F.* Coastal and estuarine ecological risk assessment: the need for a more formal approach to stressor identification // *Hydrobiologia*. 2007. V. 577. 31–40. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6008-3_4
 21. *Kleinberg S., Hripcsak G.* A review of causal inference for biomedical informatics // *J. Biomed. Inform.* 2011. V. 44. № 6. P. 1102–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2011.07.001>
 22. *Glass T.A., Goodman S.N., Hernan M.A., Samet J.M.* Causal inference in public health // *Annu. Rev. Publ. Health.* 2013. V. 34. P. 61–75. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031811-124606>
 23. *Ecological Causal Assessment* / Eds S.B. Norton, S.M. Cormier, W. Glenn. Suter II. U.S. Environmental Protection Agency. Cincinnati, OH, USA: CRC Press, 2015. 497 p.
 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_ER-IC15.pdf (address data 15.01.2021)

25. *Thompson R.P., Upshur R.E.G.* Philosophy of Medicine. An Introduction. London and New York: Routledge, Taylor & Francis Group, 2018. 194 p.
26. *Cox L.* Modernizing the Bradford Hill criteria for assessing causal relationships in observational data // *Crit. Rev. Toxicol.* 2018. V. 48. № 8. P. 682–712. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1518404>
27. *Szklo M., Nieto F.J.* Epidemiology. Beyond the Basics. 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2019. 577 p.
28. *Martin P., Bladier C., Meek B. et al.* Weight of Evidence for hazard identification: a critical review of the literature // *Environ. Health Perspect.* 2018. V. 126. № 7. Art. 076001. <https://doi.org/10.1289/EHP3067>
29. *Pazek K., Rozman C.* Decision making under conditions of uncertainty in agriculture: a case study of oil crops // *Poljoprivreda.* 2009. V. 15. № 1. 9 p. <https://hrcak.srce.hr/39437> (address data 15.01.2021).
30. *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)
31. United States Department of Health, Education and Welfare (USDHEW). Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service Publication No. 1103. Washington DC: U.S. Department of Health, Education and Welfare. 1964. 387 p. <https://biotech.law.lsu.edu/cases/tobacco/nbbmq.pdf> (address data 14.12.2020).
32. *Stallones R.A.* The association between tobacco smoking and coronary heart disease. Draft Report of June 28 to the Surgeon General's Advisory Committee on Smoking and Health. University of Minnesota Archives, Leonard M. Schuman Papers, Box 52, "Cardiovascular". 1963. (Published in: *Int. J. Epidemiol.* 2015. V. 44. № 3. P. 735–743.) <https://doi.org/10.1093/ije/dyv124>
33. *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>
34. *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>
35. *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>
36. *Andersen H.* History and philosophy of modern epidemiology. Based on a talk delivered at the &HPS Conference, Pittsburgh, October 2007. <http://philsci-archive.pitt.edu/4159/> (дата обращения 15.01.2021).
37. *Howick J., Glasziou P., Aronson J.K.* The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill's "guidelines for causation" contribute? // *J. R. Soc. Med.* 2009. V. 102. № 5. P. 186–194. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2009.090020>
38. *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>
39. *Gordis L.* Epidemiology. 5th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc., 2014. 392 p.
40. *Aschengrau A., Seage G.R., III.* Epidemiology in Public Health. 3rd ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2014. 596 p.; 4th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, LLC, 2020. 528 p.
41. *Susser M.* Rules of inference in epidemiology // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1986a. 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)
42. *Susser M.* The logic of Sir Karl Popper and the practice of epidemiology // *Am. J. Epidemiol.* 1986b. V. 124. № 5. P. 711–718. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114446>
43. *Weed D.L., Gorelic L.S.* The practice of causal inference in cancer epidemiology // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996. V. 5. № 4. P. 303–311.
44. *Власов В.В.* Эпидемиология: учебное пособие. 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 464 с. [*Vlasov V.V.* Epidemiology. 2nd ed., revised. Moscow: GEOTAR-Media, 2006. 464 p. (In Russ.)]
45. 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.
46. *Lower G.M., Kanarek M.S.* Conceptual/operational criteria of causality: relevance to systematic epidemiologic theory // *Med. Hypotheses.* 1983. V. 11. P. 217–244. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(83\)90064-6](https://doi.org/10.1016/0306-9877(83)90064-6)
47. *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)
48. *Charlton B.G.* Attribution of causation in epidemiology: chain or mosaic? // *J. Clin. Epidemiol.* 1996. V. 49. № 1. P. 105–107. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00030-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00030-5)
49. *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>
50. *Weed D.L.* Precaution, prevention, and public health ethics // *J. Medicine and Philosophy.* 2004. V. 29. № 3. P. 313–332. <https://doi.org/10.1080/03605310490500527>
51. *Hofler M.* The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective // *Emerg. Themes Epidemiol.* 2005. V. 2. № 11. 9 p. <https://doi.org/10.1186/1742-7622-2-11>
52. *Rothman K., Greenland S.* Hill's Criteria for Causality // *Encyclopedia of Biostatistics, Online.* John Wiley & Sons, Ltd., 2005. 4 p. <https://www.rtihs.org/sites/default/files/26902%20Rothman%201998%20The%20encyclopedia%20of%20biostatistics.pdf> (дата обращения 11.10.2020).
53. *Rothman K.J.* Epidemiology. An Introduction. 2nd ed. Oxford University Press Inc., 2012. 268 p.

54. *Phillips C.V., Goodman K.J.* Hill's considerations for causal inference // *Encyclopedia of Epidemiology*. Two Volume Set / Ed. S. Boslaugh. Saint Louis University, SAGE Publications, Inc., 2008. P. 494–495.
55. *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>
56. *Webb P., Bain C.* *Essential Epidemiology. An Introduction for Students and Health Professionals*. 2nd ed. Cambridge etc.: Cambridge University Press, 2011. 445 p.
57. *Friis R.H., Sellers T.A.* *Epidemiology for Public Health Practice*. 5th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2014. 804 p.
58. *Clinical Epidemiology. Practice and Methods*. 2nd ed. / Eds P.S. Parfrey, B.J. Barrett. New York: Humana Press (brand of Springer), 2015. 533 p.
59. *Bhopal R.S.* *Concepts of Epidemiology: Integrated the ideas, theories, principles and methods of epidemiology*. 3rd ed. Oxford: University Press, 2016. 442 p.
60. *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.
61. USEPA 1998. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/R-95/002F. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC: Risk Assessment Forum, 1998. 188 p.
62. *Hollingsworth J.G., Lasker E.G.* The Case against differential diagnosis: Daubert, medical causation. Testimony, and the scientific method // *J. Health Law*. 2004. V. 37. № 1. P. 85–111.
63. *Parascandola M.* Two approaches to etiology: the debate over smoking and lung cancer in the 1950s // *Endeavour*. 2004. V. 28. № 2. P. 81–86. <https://doi.org/10.1016/j.endeavour.2004.02.003>
64. *Ward A.C.* The role of causal criteria in causal inferences: Bradford Hill's "aspects of association" // *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2009. V. 6. № 2. 22 p. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-6-2>
65. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex B. Uncertainties in risk estimates for radiation induced cancer. New York, 2014. 219 p.
66. *Fedak K.M., Bernal A., Capshaw Z.A., Gross S.* Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology // *Emerg. Themes Epidemiol.* 2015. V. 12. Article 14. <https://doi.org/10.1186/s12982-015-0037-4>
67. *Olsen J., Jensen U.J.* Causal criteria: time has come for a revision // *Eur. J. Epidemiol.* 2019. V. 34. № 6. P. 537–541. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-00479-x>
68. *Morabia A.* History of epidemiological methods and concepts // *Handbook of Epidemiology*. 2nd ed. / Ed. W. Ahrens, I. Pigeot. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. P. 43–74.
69. *Hill A.B. Bradford.* Principles of Medical Statistics. 6th ed. London: The Lancet limited. 1955. *Хилл Бредфорд А.* Основы медицинской статистики. 6 издание: Пер. с англ. Л.К. Хоцянова / Под ред. А.М. Меркова. М.: Медгиз, 1958.306 с.
70. *Hill A.B.* Suspended judgment. Memories of the British streptomycin trial in tuberculosis: the first randomized clinical trial // *Control. Clin. Trials*. 1990. V. 11. № 2. P. 77–79. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(90\)90001-i](https://doi.org/10.1016/0197-2456(90)90001-i)
71. *Vineis P.* Causality assessment in epidemiology // *Theor. Med.* 1991. V. 12. № 2. P. 171–181. <https://doi.org/10.1007/BF00489797>
72. Smoking and reproductive life. The impact of smoking on sexual, reproductive and child health / Eds D. Carter, N. Nathanson, C. Seddon et al. British Medical Association. Board of Science and Education & Tobacco Control Resource Centre, 2004. 64 p. https://www.rauchfrei-info.de/fileadmin/main/data/Dokumente/Smoking_ReproductiveLife.pdf (address data 16.01.2021).
73. 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.
74. *Lagiou P., Trichopoulos D., Adami H.O.* Concepts in cancer epidemiology and etiology // *Textbook of Cancer Epidemiology*. 2nd ed. / Eds H.O. Adami, D. Hunter, D. Trichopoulos. New York etc.: Oxford University Press, 2008. P. 127–152.
75. *Rhomberg L.R., Goodman J.E., Bailey L.A. et al.* A survey of frameworks for best practices in Weight-of-Evidence analyses // *Crit. Rev. Toxicol.* 2013. V. 43. № 9. P. 753–784. <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.832727>
76. *Weed D.L.* Causal criteria and Popperian refutation // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 15–32.
77. *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>
78. *Verbeek J.* When work is related to disease, what establishes evidence for a causal relation? // *Saf. Health Work.* 2012. V. 3. № 2. P. 110–116. <https://doi.org/10.5491/SHAW.2012.3.2.110>
79. *Feinstein A.R.* Clinical biostatistics. XLVII. Scientific standards vs. statistical associations and biologic logic in the analysis of causation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979a. V. 25. № 4. P. 481–492. <https://doi.org/10.1002/cpt1979254481>
80. *Feinstein A.R.* Efficacy of different research structures in preventing bias in the analysis of causation // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979b. V. 26. № 1. P. 129–141. <https://doi.org/10.1002/cpt1979261129>
81. *Goodman S.N., Samet J.M.* Cause and Cancer Epidemiology // *Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. / Eds D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni. New York: Oxford University Press. 2006. P. 3–9; 4th ed. / Eds M.J. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C. Haiman, D. Schottenfeld. New York: Oxford University Press. Printed by Sheridan Books, Inc., USA, 2018. P. 97–104.
82. *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>

83. *Suppes P.* A Probabilistic Theory of Causation. Amsterdam: North-Holland, 1970. 130 p.
84. *Wulff H., Pedersen S.A., Rosenberg R.* Philosophy of Medicine. An Introduction. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1986. 222 p.
85. *Renton A.* Epidemiology and causation: a realist view // *J. Epidemiol. Community Health.* 1994. V. 48. № 1. P. 79–85.
<https://doi.org/10.1136/jech.48.1.79>
86. *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.
87. *Russo F., Williamson J.* Interpreting causality in the health sciences // *Int. Stud. Philos. Sci.* 2007. V. 21. № 2. P. 157–170.
<https://doi.org/10.1080/02698590701498084>
88. *Howick J., Glasziou P., Aronson J.K.* Evidence-based mechanistic reasoning // *J. R. Soc. Med.* 2010. V. 103. № 11. P. 433–441. .
<https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.100146433>
89. *Fox G.A.* Practical causal inference for ecoepidemiologists // *J. Toxicol. Environ. Health.* 1991. V. 33. № 4. P. 359–373.
<https://doi.org/10.1080/15287399109531535>
90. *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)
91. *Weed D.L.* On the use of causal criteria // *Int. J. Epidemiol.* 1997. V. 26. № 6. P. 1137–1141.
<https://doi.org/10.1093/ije/26.6.1137>
92. National Research Council (US). Committee on Diet and Health. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
<https://doi.org/10.17226/1222>
93. *Coughlin S.S.* Causal Inference and Scientific Paradigms in Epidemiology. Bentham E-book. 2010. 70 p.
<https://doi.org/10.2174/97816080518161100101>
<https://ebooks.benthamscience.com/book/9781608051816/> (address data 19.12.2021).
94. *Fletcher R.H., Fletcher S.W., Wagner E.H.* Clinical Epidemiology: The Essentials. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1996. 276 p.; *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: Медиа Сфера, 1998. 352 с.
95. *Fletcher R.H., Fletcher S.W.* Clinical Epidemiology. The essential. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins. 2005. 252 p.
96. *Weed D.L.* Causation: an epidemiologic perspective (in five parts) // *J. Law & Policy.* 2003. V. 12. № 1. P. 43–53.
<http://brooklynworks.brooklaw.edu/jlp/vol12/iss1/3> (address data 19.01.2021).
97. *Weed D.L.* Weight of Evidence: a review of concept and methods // *Risk Anal.* 2005. V. 25. № 6. P. 1545–1557.
<https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2005.00699.x>
98. *Bonita R., Beaglehole R., Kjellstrom T.* Basic epidemiology. 2nd ed. World Health Organization, 2006. 212 p.
99. *Gordis L., Kleinman J.C., Klerman L.V. et al.* Criteria for evaluating evidence regarding the effectiveness of prenatal interventions // *New Perspectives on Prenatal Care* / Eds I.R. Merkatz, J.E. Thompson. New York: Elsevier, 1990. P. 31–38.
100. *Jorgensen T.J.* Strange Glow. The Story of Radiation. Princeton and Oxford: Princeton University Press, 2016. 490 p.
101. *Holman C.D., Arnold-Reed D.E., de Klerk N. et al.* A psychometric experiment in causal inference to estimate evidential weights used by epidemiologists // *Epidemiology.* 2001. V. 12. № 2. P. 246–255.
<https://doi.org/10.1097/00001648-200103000-00019>
102. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics. McMaster University Health Sciences Centre. How to read clinical journals. IV. To determine etiology or causation // *Can. Med. Assoc. J.* 1981. V. 124. № 5. P. 985–990.
103. *Sackett D.L.* The diagnosis of causation // *Epidemiological Issues in Reported Drug-induced Illnesses – S.M.O.N. and Other Examples* / Eds M. Gent, I. Shigematsu. Hamilton, Ontario: McMaster Univ. Lib. Press, 1978. P. 106–117.
104. *Burton G.A. Jr., Chapman P.M., Smith E.P.* Weight of Evidence approaches for assessing ecosystem impairment // *Human Ecol. Risk Assess.* 2002. V. 8. № 7. P. 1657–1674.
<https://doi.org/10.1080/20028091057547>
105. *Linkov I., Loney D., Cormier S. et al.* Weight-of-Evidence evaluation in environmental assessment: review of qualitative and quantitative approaches // *Sci. Total Environ.* 2009. V. 407. № 19. P. 5199–5205.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.05.004>
106. *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>
107. USEPA 2000. Stressor Identification Guidance Document. EPA/822/B-00-025. U.S. Environmental Protection Agency. Office of Water and Office of Research and Development. Washington, DC, USA, 2000. 246 p.
108. *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>
109. *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>
110. *Rothman K.J., Greenland S.* Causation and causal inference in epidemiology // *Am. J. Public Health.* 2005. V. 95. Suppl. 1. P. S144–S150.
111. *Gosling J.P., Hart A., Owen H.* A Bayes Linear Approach to Weight-of-Evidence risk assessment for skin allergy // *Bayesian Analysis.* 2013. V. 8. № 1. P. 169–186.
<https://doi.org/10.1214/13-BA807>
112. *Kaptschuk T.J.* The double-blind, randomized, placebo-controlled trial: gold standard or golden calf? // *J. Clin. Epidemiol.* 2001. V. 54. № 6. P. 541–549.
[https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00347-4](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00347-4)

113. *Grossman J., Mackenzie F.* The randomized controlled trial: gold standard, or merely standard? // *Perspect. Biol. Med.* 2005. V. 48. № 4. P. 516–534. <https://doi.org/10.1353/pbm.2005.0092>
114. IARC 1987. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Supplement 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs, Vol. 1–42. Lyon, 1987. 449 p.
115. IARC 2012. Radiation. A review of human carcinogens. Vol. 100 D. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France, 2012. 341 p.
116. *Hill A.B.* Medical ethics and controlled trials // *Br. Med. J.* 1963. V. 1. № 5337. P. 1043–1049. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5337.1043>
117. *Black N.* Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care // *Br. Med. J.* 1996. V. 312. № 7040. P. 1215–1218. <https://doi.org/10.1136/bmj.312.7040.1215>
118. National Research Council (NRC), Division on Earth and Life Studies, Board on Radiation Effects Research, Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII. Phase 2. National Academies Press, 2006. 422 p.
119. *Cleland C.E.* Methodological and epistemic differences between historical science and experimental science // *Philosophy of Science.* 2002. V. 69. № 3. P. 447–451. <https://doi.org/10.1086/342455>
120. *Greenland S.* Probability versus Popper. An elaboration of the insufficiency of current Popperian approaches for epidemiologic analysis // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 95–104.
121. *Lanes S.F.* The logic of causal inference // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 59–75.
122. *Cornfield J.* Statistical relationships and proof in medicine [Editorial] // *Am. Statistician.* 1954. V. 8. № 5. P. 19–21.
123. *Lanes S.F.* Error and uncertainty in causal inference // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 173–188.
124. *Onn L.T.* A manual on how to do research // Workshop “Research methods and medical statistics”. Kuala Lumpur Hospital. Department of Nephrology, 2016. 151 p. https://www.crc.gov.my/wp-content/uploads/2016/07/03_Research_method_and_medical_statistics.pdf (address data 02.02.2021).
125. *Hume D.* A Treatise of Human Nature. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1978. [Юм. Д. Сочинения в 2-х томах. Т. 1: Пер. с англ. С.И. Церетели и др. 2-е изд., дополн. и испр. М.: Мысль, 1996. 733 с.]
126. *Popper K.R.* The Logic of Scientific Discovery. London and New York: Routledge Classics, 2002. 513 p.
127. *Lipton R., Odegaard T.* Causal thinking and causal language in epidemiology: it’s in the details // *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2005. V. 29. № 2. Article 8. 9 p. <https://doi.org/10.1186/1742-5573-2-8>
128. *Banegas J.R., Artalejo F.R., Calero J. del Rey.* Popper and the problem of induction in epidemiology // *Rev. Esp. Salud. Publica.* 2000. V. 74. № 4. P. 327–339. (In Spanish. English abstract.)
129. *Lilienfeld A.M.* The surgeon general’s “epidemiologic criteria for causality”: a criticism of Burch’s critique // *J. Chronic Dis.* 1983. V. 36. № 12. P. 837–845. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(83\)90004-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(83)90004-8)
130. *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>
131. *Lilienfeld’s Foundations of Epidemiology.* 4th ed. / Original: Ed. A.M. Lilienfeld / Eds D. Schneider, D.E. Lilienfeld. New York: Oxford University Press, 2015. 333 p.
132. *Lakatos I.* Falsification and the Methodology of Scientific Research Programmes // *Can Theories be Refuted?* / Ed. S.G. Harding. Synthese Library. V. 81. Dordrecht: Springer, 1976. P. 205–259.
133. *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>
134. *Illari P.M., Russo F., Williamson J.* Why look at causality in the sciences? A manifesto // *Causality in the Sciences* / Eds P.M. Illari, F. Russo, J. Williamson. New York: Oxford University Press, 2011. P. 11–28 (PDF page numbers; book without page numbers). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.003.0001>
135. *Kincaid H.* Causal modelling, mechanism, and probability in epidemiology // *Causality in the Sciences* / Eds P.M. Illari, F. Russo, J. Williamson. New York: Oxford University Press, 2011. P. 72–91 (PDF page numbers; book without page numbers). <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199574131.003.0004>
136. *Stehbens W.E.* The concept of cause in disease // *J. Chronic. Dis.* 1985. V. 38. P. 947–950. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(85\)90130-4](https://doi.org/10.1016/0021-9681(85)90130-4)
137. *Rothman K.* Modern Epidemiology. 1st ed. Boston: Little Brown MA., 1986. 358 p.
138. *Rothman K.J., Greenland S.* Causation and causal inference // *Modern Epidemiology.* 2nd ed. / Ed. K.J. Rothman. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998. P. 7–28.
139. *Pearl J., Mackenzie D.* The Book of Why: The New Science of Cause and Effect. New York: Basic Books, 2018. 432 p.
140. *Gori G.B.* Epidemiologic evidence in public and legal policy: reality or metaphor? *Critical Legal Issues.* Washington: Washington Legal Foundation. Working Paper Series No. 124, 2004. 33 p.
141. *Parascandola M.* Causes, risks, and probabilities: probabilistic concepts of causation in chronic disease epidemiology // *Prev. Med.* 2011. V. 53. № 4–5. P. 232–234. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2011.09.007>
142. *Davey Smith G.* Post-modern epidemiology: when methods meet matter // *Am. J. Epidemiol.* 2019. V. 188. № 8. P. 1410–1419. <https://doi.org/10.1093/aje/kwz064>

143. Rothman K.J., Greenland S. Basic concepts // Handbook of Epidemiology. 2nd ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. P. 75–122.
144. 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>
145. Susser M. Judgement and causal inference: criteria in epidemiologic studies // Am. J. Epidemiol. 1977. V. 105. № 1. P. 1–15. Reprint: Am. J. Epidemiol. 1995. V. 141. № 8. P. 701–715. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117491>
146. Susser M. Falsification, verification and causal inference in epidemiology: reconsiderations in the light of sir Karl Popper's philosophy // Causal Inference / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources. 1988. P. 33–57.
147. Weed D.L., Trock B.J. Criticism and the growth of epidemiologic knowledge. (Re: Popperian refutation in epidemiology) // Am. J. Epidemiol. 1986. V. 123. № 6. P. 1119–1121. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114341>
148. Weed D.L. Criticism and its constraints: a self-appraisal and rejoinder // Causal Inference / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 201–207.
149. Weed D.L. Truth, epidemiology, and general causation // Brook. L. Rev. 2008. V. 73. № 3. Article 4. P. 943–957. <https://brooklyn-works.brooklaw.edu/blr/vol73/iss3/4> (address data 26.12.2020).
150. Poole C. Induction does not exist in epidemiology, either // Causal Inference / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 153–162.
151. Weed D.L. An epidemiological application of Popper's method // J. Epidemiol. Community Health. 1985. V. 39. № 4. P. 277–285. <https://doi.org/10.1136/jech.39.4.277>
152. Weed D.L. On the logic of causal inference // Am. J. Epidemiol. 1986. V. 123. № 6. P. 965–979. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114349>
153. Spirtes P., Glymour C., Scheines R. Causation, Prediction, and Search. New York, NY: Springer-Verlag, 1993. 525 p.
154. Epidemiology: Principles and Practical Guidelines / Eds J. Van den Broeck, J.R. Brestoff. Dordrecht: Springer, 2013. 621 p.
155. NRC 2014. Review of EPA's integrated risk information system (IRIS) process // National Research Council. Washington, DC: The National Academies Press, 2014. 170 p.
156. Linkov I., Massey O., Keisler J. et al. From "Weight of Evidence" to quantitative data integration using multi-criteria decision analysis and Bayesian methods // ALTEX. 2015. V. 32. № 1. P. 3–8. <https://doi.org/10.14573/altex.1412231>
157. UNSCEAR 2006. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. United Nations. New York, 2008. P. 17–322.
158. De Vreese L. Epidemiology and causation // Med. Health Care Philos. 2009. V. 12. № 3. P. 345–353. <https://doi.org/10.1007/s11019-009-9184-0>
159. Causal Analysis/Diagnosis Decision Information System (CADDIS). Vol. 1. About Causal Assessment. A Conceptual and Historical Explanation of Our Causal Approach. U.S. Environmental Protection Agency, 2014. <https://www.epa.gov/caddis-vol1/about-causal-assessment> (address data 03.02.2021).
160. Rothman K.J. Inferring causal connection – habit, faith or logic? // Causal Inference / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 3–12.
161. UNSCEAR 2012. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks. New York, 2015. 86 p.
162. Tranoy K.E. Science and ethics. Some of the main principles and problems // The Moral Import of Science: Essays on Normative Theory, Scientific Activity and Wittgenstein / Ed. A.J.I. Jones. Bergen: Sigma Forlag, 1988. P. 111–136.
163. Nakamura N. Genetic effects of radiation in atomic-bomb survivors and their children: past, present and future // J. Radiat. Res. 2006. V. 47. Suppl. B. P. B67–B73. <https://doi.org/10.1269/jrr.47.b67>
164. NCRP Report No 136. Evaluation of the linear-non-threshold dose-response model for ionizing radiation. National Council on Radiation Protection and Measurements, 2001. 263 p.
165. Phillips C.V., Goodman K.J. Causal criteria and counterfactuals; nothing more (or less) than scientific common sense // Emerg. Themes Epidemiol. 2006. V. 3. Article 5. 7 p. <https://doi.org/10.1186/1742-7622-3-5>
166. Rose S.P.R. Molecules and Minds. Philadelphia: Milton Keynes, Open University Press, 1987. 144 p.
167. Charlton B.G. A critique of biological psychiatry // Psychol. Med. 1990. V. 20. № 1. P. 3–6.
168. Fujimara J.H., Chou D.Y. Dissent in science: Styles of scientific practice and the controversy over the cause of AIDS // Social. Sci. Mecl. 1994. V. 38. № 8. P. 1017–1036.
169. Burch P.R. The surgeon general's "epidemiologic criteria for causality". A critique // J. Chronic Dis. 1983. V. 36. № 12. P. 821–836. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(83\)90003-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(83)90003-6)
170. Wynder E.L., Harris R.E. Does alcohol consumption influence the risk of developing breast cancer? Two views // In: "Important Advances in Oncology" / Eds V.T. DeVita, S. Hellman, and S.A. Rosenberg. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1989. P. 283–293.
171. Hiatt R.A. Alcohol consumption and breast cancer // Med. Oncol. Tumor Pharmacother. 1990. V. 7. № 2–3. P. 143–151. <https://doi.org/10.1007/BF02988542>
172. Liu Y., Nguyen N., Colditz G.A. Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence // Womens Health (Lond). 2015. V. 11. № 1. P. 65–77. <https://doi.org/10.2217/whe.14.62>
173. Rhomberg L., Bailey L.G., Hamade A., Mayfield D. Is exposure to formaldehyde in air causally associated

- with leukemia? A hypothesis-based Weight-of-Evidence analysis // *Crit. Rev. Toxicol.* 2011. V. 41. № 7. P. 555–621.
<https://doi.org/10.3109/10408444.2011.560140>
174. *Labarthe D.M., Stallones R.A.* Epidemiologic inference // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 119–129.
 175. *Young T.K.* Assessing health risk in populations // *Young T.K. Population health: concepts and methods.* New York: Oxford University Press, 1998. P. 143–49.
 176. *MacMahon B., Trichopoulos D.* Epidemiology: Principles and Methods. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1996. 347 p.
 177. *Bhopal R.S.* Concepts of Epidemiology: an Integrated Introduction to the Ideas, Theories, Principles and Methods of Epidemiology. Oxford: University Press, 2002. 317 p.
 178. *Gage S.H., Munafo M.R., Davey Smith G.* Causal inference in developmental origins of health and disease (DOHaD) research // *Annu. Rev. Psychol.* 2016. V. 67. P. 567–585.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033352>
 179. *Platt J.R.* Strong inference // *Science.* 1964. V. 146. № 3642. P. 347–353.
<https://doi.org/10.1126/science.146.3642.347>
 180. *Guyton K.Z., Barone S., Jr., Brown R.C. et al.* Mode of Action frameworks: a critical analysis // *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2008. V. 11. № 1. P. 16–31.
<https://doi.org/10.1080/10937400701600321>
 181. *Feinstein A.R.* Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century // *J. Clin. Epidemiol.* 1995. V. 48. № 1. P. 71–79.
[https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00110-c](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00110-c)
 182. *Morabia A.* The controversial controversy of a passionate controversialist // *J. Clin. Epidemiol.* 2002. V. 55. № 12. P. 1207–1213.
[https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00526-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00526-7)
 183. *Feinstein A.R., Horwitz R.I.* Double standards, scientific methods, and epidemiologic research // *N. Engl. J. Med.* 1982. V. 307. № 260. P. 1611–1617.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198212233072604>
 184. *Feinstein A.R.* Clinical epidemiology. I. The population experiments of nature and of man in human illness // *Ann. Intern. Med.* 1968. V. 69. № 4. P. 807–820.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-69-4-807>
 185. *Feinstein A.R.* Clinical Epidemiology: The Architecture of Clinical Research. Philadelphia etc.: W.B. Saunders Company, 1985. 812 p.
 186. *Patlewicz G., Simon T.W., Rowlands J.C. et al.* Proposing a scientific confidence framework to help support the application of adverse outcome pathways for regulatory purposes // *Regul. Toxicol. and Pharmacol.* 2015. V. 71. № 3. P. 463–477.
<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.02.011>
 187. *Concato J., Shah N., Horwitz R.I.* Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 342. № 25. P. 1887–1892.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422507>
 188. *Vandenbroucke J.P.* Why do the results of randomised and observational studies differ? // *Brit. Med. J.* 2011. V. 343. Article d7020. 2 p.
<https://doi.org/10.1136/bmj.d7020>
 189. *Golder S., Loke Y.K., Bland M.* Meta-analyses of adverse effects data derived from randomised controlled trials as compared to observational studies: methodological overview // *PLoS Med.* 2011. V. 8. № 5. Article e1001026.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001026>
 190. *Hill A.B.* Reflections on the controlled trial // *Ann. Rheum. Dis.* 1966. V. 25. № 2. P. 107–113.
<https://doi.org/10.1136/ard.25.2.107>
 191. *Rothman K.J.* Causation and causal inference // *Cancer Epidemiology and Prevention* / Eds D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1982. P. 20–21.
 192. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: Office of the Surgeon General, US Public Health Service, 1982.
 193. *Brownlee K.A.* A review of “Smoking and Health” // *J. Am. Stat. Ass.* 1965. V. 60. № 311. P. 722–739.
<https://doi.org/10.1080/01621459.1965.10480823>
 194. *Lanes S.F., Poole C.* “Truth in packaging?” The unwrapping of epidemiologic research // *J. Occup. Med.* 1984. V. 26. № 8. P. 571–574.
 195. *Ioannidis J.P.* Exposure-wide epidemiology: revisiting Bradford Hill // *Statist. Med.* 2016. V. 35. № 11. P. 1749–1762.
<https://doi.org/10.1002/sim.6825>
 196. *Cox D.R., Wermuth N.* Multivariate Dependencies. Models, Analyses and Interpretation. London: Chapman and Hall, 1996. 272 p.
 197. *Susser M.* Rational science versus a system of logic // *Causal Inference* / Ed. K.J. Rothman. Chestnut Hill, MS: Epidemiologic Resources, 1988. P. 189–199.
 198. *Karhausen L.R.* Causation: the elusive grail of epidemiology // *Med. Health Care Philos.* 2000. V. 3. № 1. P. 59–67.
<https://doi.org/10.1023/a:1009970730507>
 199. *Rockhill B.* Theorizing about causes at the individual level while estimating effects at the population level: implications for prevention // *Epidemiology.* 2005. V. 16. № 1. P. 124–129.
<https://doi.org/10.1097/01.ede.0000147111.46244.41>
 200. *McGwin G., Jr.* Causation in Epidemiology // *Am. J. Ophthalmol.* 2010. V. 150. № 5. P. 599–601.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.06.031>
 201. International Encyclopedia of Statistical Science / Ed. M. Lovric. Berlin, New York: Springer, 2011. 1673 p. Online: 2014.
 202. *Sadegh-Zadeh K.* Handbook of Analytic Philosophy of Medicine. 2nd ed. Philosophy and Medicine. V. 119. Dordrecht etc: Springer, 2015. 1224 p.
 203. *Bahrami H.* Causal models in primary open angle glaucoma // *Ophthalmic Epidemiol.* 2006. V. 13. № 4. P. 291–298.
<https://doi.org/10.1080/09286580600803677>
 204. *Zielinski A.* Causality in epidemiological research // *Przegl. Epidemiol.* 2009. V. 63. № 4. P. 557–564.
 205. *Dumas O., Siroux V., Le Moual N., Varraso R.* Causal analysis approaches in epidemiology // *Rev. Epidemiol. Sante Publique.* 2014. V. 62. № 1. P. 53–63. (In

- French. English abstract.)
<https://doi.org/10.1016/j.respe.2013.09.002>
206. Suzuki E., Komatsu H., Yorifuji T. et al. Causal inference in medicine. Part II. Directed acyclic graphs—a useful method for confounder selection, categorization of potential biases, and hypothesis specification // *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2009. V. 64. № 4. P. 796–805. (In Japanese. English abstract.)
<https://doi.org/10.1265/jjh.64.796>
207. Suzuki E., Tsuda T., Yamamoto E. Covariate balance for no confounding in the sufficient-cause model // *Ann. Epidemiol.* 2018. V. 28. № 1. P. 48–53.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2017.11.005>
208. Hulswit M. A short history of “Causation” // *Cause to Causation*. Springer Science & Business Media, 2002. 258 p. <http://see.library.utoronto.ca/SEED/Vol4-3/Hulswit.htm> (address data 21.02.2021).
209. Mill J.S. A System of Logic, Ratiocinative and Inductive: Being a Connected View of the Principles of Evidence, and the Methods of Scientific Investigation. 1843. Cambridge University Press, 2011. 602 p. [Милль Д.С. Система логики силлогистической и индуктивной: Изложение принципов доказательства в связи с методами научного исследования: Пер. с англ. Изд. 5-е, испр. и доп. М.: ЛЕНАНД, 2011, 832 с.]
210. Mackie J.L. Causes and conditions // *Am. Philos. Q.* 1965. V. 2. № 4. P. 245–255.
211. Mackie J.L. The Cement of the Universe: a Study of Causation. Oxford: Clarendon Press, 1974. 329 p.
212. Голосной Д.А. Джон Лесли Мэки о направлении причинения // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 7 “Философия”*. 2014. № 6. С. 30–43. [Golosnoy D.A. John Leslie Mackie about direction of causation // *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 7. “Filosofiya”* (Moscow University Bulletin. Series 7. “Philosophy”). 2014. № 6. P. 30–43. (In Russ. Engl. abstr.)]
213. Hofmann B., Holm S., Iversen J.-G. Philosophy of science // *Research methodology in the medical and biological sciences* / Eds. P. Laake, H.B. Benestad, B.R. Olsen. Academic Press, Elsevier, 2007. P. 1–32.
214. Lewis D. Causation // *J. Philos.* 1973. V. 70. № 17. P. 556–567.
<https://doi.org/10.2307/2025310>
215. Rothman K.J. Causes // *Am. J. Epidemiol.* 1976. V. 104. № 6. P. 587–592.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112335>
216. Rothman K.J., Poole C. A strengthening programme for weak associations // *Int. J. Epidemiol.* 1988. V. 17. № 4. P. 955–959.
<https://doi.org/10.1093/ije/17.4.955>
217. Rothman K.J. What is causation // *Epidemiology, an introduction* / Ed. K.J. Rothman. New York: Oxford University Press, 2002. P. 8–24.
218. 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.
219. Boice J.D. Jr. The importance of radiation worker studies // *J. Radiol. Prot.* 2014. V. 34. № 3. P. E7–E12.
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/3/E7>
220. Boice J.D. Jr., Cohen S.S., Mumma M.T., Ellis E.D. The Million Person Study, whence it came and why // *Int. J. Radiat. Biol.* 2019. V. 4. P. 1–14.
<https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589015>
221. UNSCEAR 2000. Report to the General Assembly, with Scientific Annex. Annex H. Combined effects of radiation and other agents. New York, 2000. P. 177–295.
222. Murata M., Miyake T., Inoue Y. et al. Life-style and other characteristics of radiation workers at nuclear facilities in Japan: base-line data of a questionnaire survey // *J. Epidemiol.* 2002. V. 12. № 4. P. 310–319.
<https://doi.org/10.2188/jea.12.310>
223. Telle-Lamberton M., Samson E., Caer S. et al. External radiation exposure and mortality in a cohort of French nuclear workers // *Occup. Environ. Med.* 2007. V. 64. № 10. P. 694–700.
<https://doi.org/10.1136/oem.2007.032631>
224. Vineis P., Veglia F., Benhamou S. et al. CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls // *Int. J. Cancer.* 2003. V. 104. № 5. P. 650–657.
<https://doi.org/10.1002/ijc.10995>
225. Karhausen L.R. Commentary: coda—a Socratic dialogue: Plato // *Int. J. Epidemiol.* 2001. V. 30. № 4. P. 710–711.
<https://doi.org/10.1093/ije/30.4.710>
226. Karhausen L.R. The logic of causation in epidemiology // *Scand. J. Soc. Med.* 1996. V. 24. № 1. P. 8–13.
<https://doi.org/10.1177/140349489602400103>
227. Olsen J. Causes and Prevention // *Scand. J. Soc. Med.* 1991. V. 19. № 1. P. 1–6.
<https://doi.org/10.1177/140349489101900101>
228. Olsen J. Some consequences of adopting a conditional deterministic causal model in epidemiology // *Eur. J. Public Health.* 1993. V. 3. № 3. P. 204–209.
<https://doi.org/10.1093/eurpub/3.3.204>
229. Rothman K.J. Significance questing // *Ann. Intern. Med.* 1986. V. 105. № 3. P. 445–447.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-105-3-445>
230. Rothman K.J., Stuver S.O. Teaching a first course in epidemiologic principles and methods // *Teaching Epidemiology. A Guide for Teachers in Epidemiology, Public Health, and Clinical Medicine*. 4th ed. / Eds J. Olsen, N. Greene, R. Saracci, D. Trichopoulos. New York: Oxford University Press, 2015. P. 67–84.
231. Gatto N.M., Campbell U.B. Redundant causation from a sufficient cause perspective // *Epidemiol. Perspect. Innov.* 2010. V. 7. № 1. Article 5. 13 p.
<https://doi.org/10.1186/1742-5573-7-5>
232. Morris J.N. Uses of epidemiology. 1955 // *Int. J. Epidemiol.* 2007. V. 36. № 6. P. 1165–1172.
<https://doi.org/10.1093/ije/dym227>
233. Morris J.N. Uses of Epidemiology. Edinburgh and London: E. & S. Livingstone, 1957. 135 p.
234. Davey Smith G. The uses of “Uses of Epidemiology” // *Int. J. Epidemiol.* 2001. V. 30. № 5. P. 1146–1155.
<https://doi.org/10.1093/ije/30.5.1146>
235. Morris J.N. Modern epidemiology? (Letter to the editor) // *J. Epidemiol. Community Health.* 1988. V. 42. № 1. P. 100.

236. *Davey Smith G.* Epidemiology, epigenetics and the “Gloomy Prospect”: embracing randomness in population health research and practice // *Int. J. Epidemiol.* 2011. V. 40. № 3. P. 537–562. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr117>
237. *Senn S.* Statistical pitfalls of personalized medicine // *Nature.* 2018. V. 563. № 7733. P. 619–621. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07535-2>
238. *Laplace P.S.* A Philosophical Essay on Probabilities. New York: Dover Publications, 1951. 204 p. [*Ланлас П.С.* Опыт философии теории вероятностей. М.: Книжный дом “ЛИБРОКОМ”, 2011. 208 с. (репринт издания 1814 г.)]
239. *Fisher R.A.* Indeterminism and natural selection // *Philosophy of Science.* 1934. V. 1. № 1. P. 99–117. <https://doi.org/10.1086/286308.hdl:2440/15119>
240. *Sturmberg J.P.* Evidence-based medicine – not a panacea for the problems of a complex adaptive world // *J. Eval. Clin. Pract.* 2019. V. 25. № 5. P. 706–716. <https://doi.org/10.1111/jep.13122>
241. *Greenland S., Morgenstern H.* Confounding in health research // *Annu. Rev. Public Health.* 2001. V. 22. P. 189–212. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.22.1.189>
242. *Hill L.G., Rosenman R., Tennekoon V., Mandal B.* Selection effects and prevention program outcomes // *Prev. Sci.* 2013. V. 14. № 6. P. 557–569. <https://doi.org/10.1007/s1121-012-0342-x>
243. *Stock J.H., Watson M.W.* Introduction to Econometrics. 3rd ed. Addison-Wesley US, 2011. 785 p. [*Сток Д., Уотсон М.* Введение в эконометрику: Пер. с англ. / Под ред. М.Ю. Турунцевой. М.: Издательский дом “Дело” РАНХиГС, 2015 836 с.]
244. *Maldonado G., Greenland S.* Estimating causal effects // *Int. J. Epidemiol.* 2002. V. 31. № 2. P. 422–429. <https://doi.org/10.1093/intjepid/31.2.422>
245. *Iwami O., Ikeda M.* Steady state trials: another valid substitution of counterfactual ideal to measure causal effects // *Environ. Health Prev. Med.* 2013. V. 18. № 3. P. 237–243. <https://doi.org/10.1007/s12199-012-0312-8>
246. Handbook of Epidemiology. 2nd ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. 2498 p.
247. *Weisberg H.I., Hayden V.C., Pontes V.P.* Selection criteria and generalizability within the counterfactual framework: explaining the paradox of antidepressant-induced suicidality? // *Clin. Trials.* 2009. V. 6. № 2. P. 109–118. <https://doi.org/10.1177/1740774509102563>
248. *McGue M., Osler M., Christensen K.* Causal inference and observational research: the utility of twins // *Perspect. Psychol. Sci.* 2010. V. 5. № 5. P. 546–556. <https://doi.org/10.1177/1745691610383511>
249. *Hart S.A., Taylor J., Schatschneider C.* There is a world outside of experimental designs: using twins to investigate causation // *Assess Eff. Interv.* 2013. V. 38. № 2. P. 117–126. <https://doi.org/10.1177/1534508412451490>
250. *Burt S.A., Donnellan M.B., Humbad M.N. et al.* Does marriage inhibit antisocial behavior? An examination of selection vs causation via a longitudinal twin design // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2010. V. 67. № 12. P. 1309–1315. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.159>
251. *Flanders W.D., Eldridge R.C.* Summary of relationships between exchangeability, biasing paths and bias // *Eur. J. Epidemiol.* 2015. V. 30. № 10. P. 1089–1099. <https://doi.org/10.1007/s10654-014-9915-2>
252. *Lu M., Sadiq S., Feaster D.J., Ishwaran H.* Estimating individual treatment effect in observational data using random forest methods // *J. Comput. Graph. Stat.* 2018. V. 27. № 1. P. 209–219. <https://doi.org/10.1080/10618600.2017.1356325>
253. *Holland P.W.* Counterfactual reasoning // *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science.* V. 1 / Eds B.S. Everit, D.C. Howell. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2005. 420–422.
254. *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)]
255. *Rubin D.B.* Comment: Neyman (1923) and causal inference in experiments and observational studies // *Stat. Sci.* 1990. V. 5. № 4. P. 472–480.
256. *Neyman J.* (1923/1990) Sur les applications de la theorie des probabilites aux experiences agricoles [On the application of probability theory to agricultural experiments: essay on principles (Section 9)] / Translation and edition by D. Dabrowska, T.P. Speed // *Stat. Sci.* 1990. V. 5. № 4. P. 465–472. <https://doi.org/10.1214/ss/1177012031>, MR 1092986
257. *Rubin D.B.* Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies // *J. Educat. Psychol.* 1974. V. 66. № 5. P. 688–701. <https://doi.org/10.1037/h0037350>
258. *Greenland S., Robins J.* Identifiability, exchangeability, and epidemiological confounding // *Int. J. Epidemiol.* 1986. V. 15. № 3. P. 413–419. <https://doi.org/10.1093/ije/15.3.413>
259. *Greenland S., Pearl J., Robins J.M.* Confounding and collapsibility in causal inference // *Stat. Sci.* 1999. V. 14. № 1. P. 29–46. <https://doi.org/10.1214/ss/1009211805>
260. *Hogan J.W.* Bringing causal models into the mainstream // *Epidemiology.* 2009. V. 20. № 3. P. 431–432. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a0997a>
261. *Levine B.* Causal models. Letters to the Editor // *Epidemiology.* 2009. V. 20. № 6. P. 931. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181ba451f>
262. *Huang Y.T., Tai A.S., Chou M.Y. et al.* Six-way decomposition of causal effects: Unifying mediation and mechanistic interaction // *Stat. Med.* 2020. V. 39. № 27. P. 4051–4068. <https://doi.org/10.1002/sim.8708>
263. *Shafer G.* The Art of Causal Conjecture. Cambridge: MIT Press, 1996. 531 p.
264. *Dawid A.P.* Causal inference without counterfactuals // *J. Am. Stat. Assoc.* 2000. V. 95. № 450. P. 407–424. <https://doi.org/10.1080/01621459.2000.10474210>
265. *Doran C.M., Ling R., Byrnes J.* Benefit cost analysis of three skin cancer public education mass-media campaigns implemented in New South Wales, Australia //

- PLoS One. 2016. V. 11. № 1. Article e0147665. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147665>
266. Olsen C.M., Wilson L.F., Green A.C. et al. How many melanomas might be prevented if more people applied sunscreen regularly? // *Br. J. Dermatol.* 2018. V. 178. № 1. P. 140–147. <https://doi.org/10.1111/bjd.16079>
267. De Vocht F. Inferring the 1985–2014 impact of mobile phone use on selected brain cancer subtypes using Bayesian structural time series and synthetic controls // *Environ. Int.* 2016. V. 97. P. 100–107. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.10.019>
268. Sterne J. An Introduction to causal inference. Presentation at the 2018 Society for Research Synthesis Methodology meeting. Bristol, UK, July 17–19, 2018.
269. Greenland S., Pearl J., Robins J.M. Causal diagrams for epidemiologic research // *Epidemiology.* 1999. V. 10. № 1. P. 37–48. <https://doi.org/10.1097/00001648-199901000-00008>
270. Suttorp M.M., Siegerink B., Jager K.J. et al. Graphical presentation of confounding in directed acyclic graphs // *Nephrol. Dial Transplant.* 2015. V. 30. № 9. P. 1418–1423. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu325>
271. Tennant P.W.G., Harrison W.J., Murray E.J. et al. Use of directed acyclic graphs (DAGs) in applied health research: review and recommendations // *Int. J. Epidemiol.* 2020. Article dyaa213. 135 p. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa213>
272. Yamamoto W.S., Wolff P.G. On the identification of verbs in computer programs of physiological models // *Comput. Biomed. Res.* 1984. V. 17. № 2. P. 175–184. [https://doi.org/10.1016/0010-4809\(84\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0010-4809(84)90030-2)
273. Тулупьев А.Л., Сироткин А.В., Николенко С.И. Байесовские сети доверия: логико-вероятностный вывод в ациклических направленных графах. СПб.: Изд-во СПб. ун-та, 2009. 400 с. [Tulupyev A.L., Sirotkin A.V., Nikolenko S.I. Bayesian Trust Networks: Probabilistic Inference in Acyclic Directed Graphs. Saint Petersburg: Publishing house of Saint Petersburg University, 2009. 400 p. (In Russ.)]
274. Шехтер Д.Б., Чадюк А.В., Червинский-Ивашура А.Л. Байесовские методы в задаче оценки релевантности при поиске работы в Internet // Проблемы програмування. 2006. № 2-3. Спец. вип. С. 519–525. [Shekhter D.B., Chadyuk A.V., Chervinsky-Ivashura A.L. Bayesian methods in the problem of assessing the relevance when looking for a job on the Internet // Problems of programming. 2006. № 2–3. Special issue. P. 519–525. (In Russ. Engl. abstr.)]
275. Торопова А.В. Байесовские сети доверия: инструменты и использование в учебном процессе // Компьютерные инструменты в образовании. 2016. № 4. С. 43–53. [Toropova A.V. Bayesian belief networks: a tool for education use // Computer Tools in Education. 2016. № 4. P. 43–53. (In Russ. Engl. abstr.)]
276. Золотин А.А. Развитие логико-вероятностного вывода в алгебраических байесовских сетях // Компьютерные инструменты в образовании. 2017. № 3. С. 5–19. [Zolotin A.A. Development of probabilistic-logic inference in algebraic Bayesian networks // Computer Tools in Education. 2017. № 3. P. 5–19. (In Russ. Engl. abstr.)]
277. Димитрова Л.К., Голубева О.А. Применение байесовской сети в дифференциальной диагностике артериальной гипертензии // Технические науки в России и за рубежом: Матер. III Междунар. науч. конф. Москва, июль 2014 г. М.: Буки-Веди, 2014. С. 4–14. [Dimitrova L.K., Golubeva O.A. Application of Bayesian network in differential diagnosis of arterial hypertension // Technical sciences in Russia and abroad: Mater. III Intern. scientific conf. Moscow, July 2014. Moscow: Buki-Vedi, 2014. P. 4–14. (In Russ.)]
278. Kharyuk P., Nazarenko D., Oseledets I. Employing fingerprinting of medicinal plants by means of LC-MS and machine learning for species identification task // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. Article 17053. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35399-z>
279. Самоходская Л.М., Старостина Е.Е., Сулимов А.В. и др. Прогнозирование особенностей течения хронического гепатита С с использованием байесовских сетей // Тер. архив. 2019. Т. 91. № 2. С. 32–39. [Samokhodskaya L.M., Starostina E.E., Sulimov A.V. et al. Prediction of features of the course of chronic hepatitis C using Bayesian networks // Ter. Arkh. 2019. V. 91. № 2. P. 32–39. (In Russ.; Engl.)] <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000076>
280. Greenland S. Causation and Causal Inference // *International Encyclopedia of Statistical Science* / Ed. M. Lovric. 2011. P. 216–221. https://doi.org/10.1007/978-3-642-04898-2_9
281. Basu A. Directed acyclic graphs to explore causality in epidemiological study designs, part I: an introduction to DAGs // *Qeios.* 2020. <https://doi.org/10.32388/FFH3GU>. <https://www.qeios.com/read/FFH3GU>.
282. Handbook of Causal Analysis for Social Research / Ed. S.L. Morgan. Dordrecht etc.: Springer, 2013. 424 p.
283. Pearl J. An Introduction to Causal Inference. The Round Thing, 2014. 229 p.
284. Foraita R., Spallek J., Zeeb H. Directed Acyclic Graphs // *Handbook of Epidemiology.* 2nd ed. / Eds W. Ahrens, I. Pigeot. New York, Heidelberg, Dordrecht, London: Springer, 2014. P. 1481–1617.
285. Robins J.M. A graphical approach to the identification and estimation of causal parameters in mortality studies with sustained exposure periods // *J. Chron. Dis.* 1987. V. 40. Suppl. 2. P. 139s–161s. [https://doi.org/10.1016/S0021-9681\(87\)80018-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9681(87)80018-8)
286. Williams T.C., Bach C.C., Matthesen N.B. et al. Directed acyclic graphs: a tool for causal studies in paediatrics // *Review Pediatr. Res.* 2018. V. 84. № 4. P. 487–493. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0071-3>
287. Николенко С. Байесовские сети доверия. Ч. I и II. Самообучающиеся системы (Machine Learning). Нейронные сети машинное обучение. Лекции 8 и 9 (презентации) // CSIN-Ru. Информатика в России, 2006. [Nikolenko S. Bayesian belief networks. Part I and II. Self-learning systems (Machine Learning). Neural networks machine learning. Lektion 8 and 9 (presentations) // CSIN-Ru, Informatics in Russia, 2006. (In Russ.)] <https://web.archive.org/web/20071016161230/http://www.csin.ru/c>

- ourses/samoobuchayushchiesya-sistemy-i-nechetkaya-logika (address data 05.03.2021).
288. *Reddan T., Corness J., Harden F. et al.* Bayesian approach to predicting acute appendicitis using ultrasonographic and clinical variables in children // *Healthc. Inform. Res.* 2019. V. 25. № 3. P. 212–220. <https://doi.org/10.4258/hir.2019.25.3.212>
 289. *Morabia A.* Mervyn Susser, the last of the three American classical epidemiology tenors // *Ann. Epidemiol.* 2015. V. 25. № 2. P. 140–142. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.10.014>
 290. *Susser M.* Causal Thinking in the Health Sciences: Concepts and Strategies of Epidemiology. New York: Oxford Univ. Press, 1973. 181 p.
 291. *Blalock H.M.* Causal inference in non-experimental research. Chapel Hill, NC: University of North Carolina Press, 1964. 200 p.
 292. *Pearl J.* Probabilistic Reasoning in Intelligent Systems. San Mateo, CA: Morgan Kaufmann, 1988. 576 p.
 293. *Greenland S., Neutra R.* Control of confounding in the assessment of medical technology // *Int. J. Epidemiol.* 1980. V. 9. № 4. P. 361–367. <https://doi.org/10.1093/ije/9.4.361>
 294. *VanderWeele T.J., Hernan M.A., Robins J.M.* Causal directed acyclic graphs and the direction of unmeasured confounding bias // *Epidemiology.* 2008. V. 19. № 5. P. 720–728. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181810e29>
 295. *Methods in Social Epidemiology.* 2nd ed. / Eds J.M. Oakes, J.S. Kaufman. San Francisco: Jossey-Bass. A Wiley Brand, 2017. 568 p.
 296. *Long R.* Reverse causality opposite definitions // Site “Cross Validated”. Sponsored by “AWS Machine learning”. Stack Exchange Inc., 2021. <https://stats.stackexchange.com/questions/445227/reverse-causality-opposite-definitions> (address data 05.03.2021).
 297. *Котеров А.Н., Ушенкова Л.Н., Калинина М.В., Бирюков А.П.* Краткий обзор мировых исследований лучевых и нелучевых эффектов у работников ядерной индустрии // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности (Гомель).* 2020. № 1. С. 17–31. [*Kotero A.N., Ushenkova L.N., Kalinina M.V., Biryukov A.P.* Brief review of world researches of radiation and non-radiation effects in nuclear industry workers // *Medical and Biological Problems of Life Activity (Gomel).* 2020. № 1. P. 17–31. (In Russ. Engl. abstr.)]
 298. *Yule G.U.* On the theory of correlation for any number of variables // *Proc. Roy. Soc. (A).* 1907. V. 79. P. 182–193.
 299. *Горбачева И.* Краткий курс по методам математической статистики. Сайт “Медицинская статистика”. 2013. 43 с. [*Gorbacheva I.* Short course on methods of mathematical statistics. Website “Medical statistics”. 2013. 43 p. (In Russ.)] http://medstatistic.ru/articles/kratkiy_kurs.pdf (address data 27.04.2021).
 300. *Denis D.J.* Applied Univariate, Bivariate, and Multivariate Statistics. Hoboken, New Jersey. John Wiley & Sons, Inc., 2016. 726 p.
 301. *Audino P., La Grutta S., Cibella F. et al.* Rhinitis as a risk factor for depressive mood in pre-adolescents: a new approach to this relationship // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014. V. 25. № 4. P. 360–365. <https://doi.org/10.1111/pai.12215>
 302. *Cernis E., Evans R., Ehlers A., Freeman D.* Dissociation in relation to other mental health conditions: An exploration using network analysis // *J. Psychiatr. Res.* 2021. V. 136. P. 460–467. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.08.023>
 303. *Ogpen-Rhein R., Strimmer K.* From correlation to causation networks: a simple approximate learning algorithm and its application to high-dimensional plant gene expression data // *BMC Syst. Biol.* 2007. V. 1. Article 37. 10 p. <https://doi.org/10.1186/1752-0509-1-37>
 304. *Freudenberg J., Wang M., Yang Y., Li W.* Partial correlation analysis indicates causal relationships between GC-content, exon density and recombination rate in the human genome // *BMC Bioinformatics.* 2009. V. 10. Suppl. 1. Art. 566. 10 p. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-10-S1-S66>
 305. *Shuvalova Y.A., Khasanova Z.B., Kaminnaya V.I. et al.* The association of PLA2G2A single nucleotide polymorphisms with type IIa secretory phospholipase A2 level but not its activity in patients with stable coronary heart disease // *Gene.* 2015. V. 564. № 1. P. 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.03.030>
 306. *Yazdani A., Yazdani A., Samiei A., Boerwinkle E.* Generating a robust statistical causal structure over 13 cardiovascular disease risk factors using genomics data // *J. Biomed. Inform.* 2016. V. 60. P. 114–119. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2016.01.012>
 307. *Ha M.J., Sun W.* Estimation of high-dimensional directed acyclic graphs with surrogate intervention // *Biostatistics.* 2020. V. 21. № 4. P. 659–675. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxy080>
 308. *Michna A., Schotz U., Selmansberger M. et al.* Transcriptomic analyses of the radiation response in head and neck squamous cell carcinoma subclones with different radiation sensitivity: time-course gene expression profiles and gene association networks // *Radiat. Oncol.* 2016. V. 11. Article 94. 16 p. <https://doi.org/10.1186/s13014-016-0672-0>
 309. *Alexopoulou E., Katsila T., Tolia M. et al.* An exploratory study of radiation dermatitis in breast cancer patients // *Anticancer Res.* 2018. V. 38. № 3. P. 1615–1622. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12392>
 310. *Viel J.F.* Radon exposure and leukaemia in adulthood // *Int. J. Epidemiol.* 1993. V. 22. № 4. P. 627–631. <https://doi.org/10.1093/ije/22.4.627>
 311. *Chen R., Seaton A.* The influence of study characteristics on the healthy worker effect: a multiple regression analysis // *Occup. Med. (Lond).* 1996. V. 46. № 5. P. 345–350. <https://doi.org/10.1093/occmed/46.5.345>
 312. *Walsh L.* Neutron relative biological effectiveness for solid cancer incidence in the Japanese A-bomb survivors: an analysis considering the degree of independent effects from γ -ray and neutron absorbed doses with hierarchical partitioning // *Radiat. Environ. Biophys.* 2013. V. 52. № 1. P. 29–36. <https://doi.org/10.1007/s00411-012-0445-6>

313. Lee J.K., Lee M.S., Moon M.H. et al. Translocation frequency in patients with repeated CT exposure: Comparison with CT-naive patients // *Radiat. Res.* 2019. V. 192. № 1. P. 23–27.
<https://doi.org/10.1667/RR15286.1>
314. Boratynski Z., Arias J.M., Garcia C. et al. Ionizing radiation from Chernobyl affects development of wild carrot plants // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. Article. 39282. 8 p.
<https://doi.org/10.1038/srep39282>
315. Gyuleva I., Djounova J., Rupova I. Impact of low-dose occupational exposure to ionizing radiation on T-cell populations and subpopulations and humoral factors included in the immune response // *Dose Response.* 2018. V. 16. № 3. Article 1559325818785564. 8 p.
<https://doi.org/10.1177/1559325818785564>
316. Belyaev I.Ya., Spivak I.M., Kolman A., Harms-Ringdahl M. Relationship between radiation induced adaptive response in human fibroblasts and changes in chromatin conformation // *Mutat. Res.* 1996. V. 358. № 2. P. 223–230.
[https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(96\)00124-8](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(96)00124-8)
317. Saberi A.H., Kee B.B., Oi-Ming L., Miskandar M.S. Physico-chemical properties of various palm-based diacylglycerol oils in comparison with their corresponding palm-based oils // *Food Chem.* 2011. V. 127. № 3. P. 1031–1038.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.01.076>
318. Beral V., Fraser P., Carpenter L. et al. Mortality of employees of the Atomic Weapons Establishment, 1951–82 // *Brit. Med. J.* 1988. V. 297. № 6651. P. 757–770.
<https://doi.org/10.1136/bmj.297.6651.757>
319. 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>
320. Gilbert E.S., Omohundro E., Buchanan J.A., Holter N.A. Mortality of workers at the Hanford site: 1945–1986 // *Health Phys.* 1993. V. 64. № 6. P. 577–590.
<https://doi.org/10.1097/00004032-199306000-00001>
321. Carpenter L.M., Higgins C.D., Douglas A.J. et al. Cancer mortality in relation to monitoring for radionuclide exposure in three UK nuclear industry workforces // *Br. J. Cancer.* 1998. V. 78. № 9. P. 1224–1232.
<https://doi.org/10.1038/bjc.1998.659>
322. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers // *Brit. J. Cancer.* 2009. V. 100. № 1. P. 206–212.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604825>
323. Gillies M., Haylock R. The cancer mortality and incidence experience of workers at British Nuclear Fuels plc, 1946–2005 // *J. Radiol. Prot.* 2014. V. 34. № 3. P. 595–623.
<https://doi.org/10.1088/0952-4746/34/3/595>
324. Котеров А.Н., Туков А.Р., Ушенкова Л.Н. и др. Средняя накопленная доза облучения для работников мировой ядерной индустрии: малые дозы, малые эффекты. Сравнение с дозами для медицинских радиологов // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2021. Т. 66. № 2. [Kotero A.N., Tukov A.R., Ushenkova L.N. et al. Average accumulated radiation doses for world nuclear workers: low doses, low effects. Comparison with doses for medical radiologists // *Medits. Radiologija Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2021. V. 66. № 2. (In Russ. Engl. abstr.)]
325. 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 27.04.2021).
326. Muirhead C.R., O'Hagan J.A., Haylock R.G.E. et al. Third analysis of the National Registry for Radiation Workers: occupational exposure to ionizing radiation in relation to mortality and cancer incidence. Health Protection Agency. Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards. Radiation Protection Division. HPA-RPD-062. Chilton, Didcot, Oxfordshire OX11 0RQ, 2009. 150 p.
327. 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. Art. 91. 12 p.
<https://doi.org/10.1186/s12940-015-0078-8>
328. Кошурникова Н.А., Окатенко П.В., Сокольников М.Э. и др. Медицинские последствия профессионального облучения: канцерогенный риск в когорте персонала ПО “МАЯК” // *Мед. радиология и радиац. безопасность.* 2008. Т. 53. № 3. С. 23–33. [Koshurnikova N.A., Okatenko P.V., Sokolnikov M.E. et al. Medical consequences of the professional exposure: carcinogenic risk in the cohort of “Mayak” PA workers // *Medits. Radiologija Radiat. Bezopasnost* (“Medical Radiology and Radiation Safety”; Moscow). 2008. V. 53. № 3. P. 23–33. (In Russ. Engl. abstr.)]
329. Жунтова Г.В., Азизова Т.В., Банникова М.В., Фомин Е.П. Структура причин смерти работников предприятия атомной промышленности, подвергшихся профессиональному облучению в различном диапазоне доз // *Вопр. радиац. безопасности.* 2017. № 2 (86). С. 47–57. [Zhuntova G.V., Azizova T.V., Bannikova M.V., Fomin E.P. The structure of the causes of death of nuclear industry workers exposed to occupational exposure in various dose ranges // *Issues of radiation safety.* 2017. № 2 (86). P. 47–57. (In Russ. Engl. abstr.)]
330. Cancer Research UK. Cancer mortality by age. Appendix “Deaths_crude_mf_allcancer_m18.xlsx”.
<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/mortality/age#heading-One> (address data 27.04.2021).
331. White M.C., Holman D.M., Boehm J.E. et al. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship // *Am. J. Prev. Med.* 2014. V. 46. № 3 (Suppl. 1. P. S7–S15).
<https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.10.029>
332. Liu L. Global sex differences in cancer mortality with age and country specific characteristics // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2016. V. 17. № 7. P. 3469–3476.

333. Gu X., Zheng R., Xia C. *et al.* Interactions between life expectancy and the incidence and mortality rates of cancer in China: a population-based cluster analysis // *Cancer Commun. (Lond)*. 2018. V. 38. № 1. Article 44. 15 p.
https://doi.org/10.1186/s40880-018-0308-x
334. Boice J.D. Jr. Models, models everywhere – is there a fit for lifetime risks? (Editorial) // *J. Natl. Cancer Inst.* 2010. V. 102. № 21. P. 1606–1609.
https://doi.org/10.1093/jnci/djq412
335. Krieger N., Smith G.D. The tale wagged by the DAG: broadening the scope of causal inference and explanation for epidemiology // *Int. J. Epidemiol.* 2016. V. 45. № 6. P. 1787–808.
https://doi.org/10.1093/ije/dyw114
336. Geneletti S., Gallo V., Porta M. *et al.* Assessing causal relationships in genomics: From Bradford-Hill criteria to complex gene-environment interactions and directed acyclic graphs // *Emerg. Themes Epidemiol.* 2011. V. 8. № 1. Art. 5. 18 p.
https://doi.org/10.1186/1742-7622-8-5
337. Wu X. Efficient intensity map splitting algorithms for intensity-modulated radiation therapy // *Inf. Process Lett.* 2008. V. 106. № 5. P. 188–194.
https://doi.org/10.1016/j.ipl.2007.11.008
338. Wu X., Dou X., Bayouth J., Buatti J.M. An almost linear time algorithm for field splitting in radiation therapy // *Comput. Geom.* 2013. V. 46. № 6. P. 673–687.
https://doi.org/10.1016/j.comgeo.2012.11.001
339. Lee S., Ybarra N., Jeyaseelan K. *et al.* Bayesian network ensemble as a multivariate strategy to predict radiation pneumonitis risk // *Med. Phys.* 2015. V. 42. № 5. P. 2421–2430.
https://doi.org/10.1118/1.4915284
340. Kroenke C.H., Neugebauer R., Meyerhardt J. *et al.* Analysis of body mass index and mortality in patients with colorectal cancer using causal diagrams // *J. Am. Med. Assoc. Oncol.* 2016. V. 2. № 9. P. 1137–1145.
https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0732
341. Stewart-Oaten A. Problems in the analysis of environmental monitoring data // *Detecting Ecological Impacts: Concepts and Applications in Coastal Habitats* / Eds R.J. Schmitt, C.W. Osenberg. San Diego, CA: Academic Press, 1996. P. 109–131.

Causal Criteria in Medical and Biological Disciplines: History, Essence and Radiation Aspect. Report 4, Part 2: Hierarchy of Criteria, Their Criticism and other Methods for Causation Establishing

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

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

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

Part 2 of Report 4 covers three topics. First, attempts to systematize, weighing and form a hierarchy (“ranks”) for the causal criteria. Two methodologies were used: referring to specific constructions of various researchers and assessment by determining the frequency of occurrence of a particular criterion in those works in which they were used as a way to establish the effect causality. Apart from the *a priori* leading criterion “Temporality”, the first two places should be given to “Strength of association” and “Consistency of association” (their sequence may be reversed), that is, inductive points. The third place is taken by the “Counterfactual experiment” (“natural experiment”), which, however, is rarely available in epidemiology and ecology. In its absence, the third place is again taken by the inductive criterion “Biological gradient” (relationship “dose–effect”). In the fields of ecology and ecotoxicology, where experimental or observational studies in humans are rarely available, the ranks of the criteria are specific, and “Biological plausibility” is in the first place. Second, it presents a criticism of the causal approach in observational disciplines based on criteria of causality, starting from the lack of evidence of the inductive method itself. It points to the “mosaicism”, multidisciplinary and subjectivity of the criteria, as well as their non-absoluteness (“are saddled with reservations and exceptions”). It is noted, however, that such questions can be posed before almost any approach in the field of natural sciences. There is an opinion that the criteria of causality, as it were “confirming effects”, should be left only for decision-making in the field of health care, and not for strict evidence in the field of “pure science” with its falsification of hypotheses. It is unlikely that this approach can be adopted for epidemiology.

Third, models for assessing the causality of effects in epidemiology outside of causal criteria are considered. The most famous is the K.J. Rothman (“Causality Pie”), implying determinism of epidemiological effects, as opposed to the position of practical epidemiology and public health, in which causality is defined as probabilistic. The second model is called the “counterfactual” or “potential outcome model”, the third is directed acyclic graphs or causal diagrams (DAG), and the fourth is the “Structural equation model”. Another approach was discovered by C.V. Phillips, which quantifies errors (uncertainties) at all stages of an epidemiological study with Monte Carlo simulation. It is concluded that the named models turn out to be either qualitative and illustrative, or represent only a graphic or mathematical apparatus that still serves the same initial approach based on causal criteria.

Keywords: causal criteria, criteria of A.B. Hill, sufficient component causal model, counterfactual model, directed acyclic graph model, structural equation model, epidemiology

КОНТРОЛЬНЫЕ УРОВНИ FISH-РЕГИСТРИРУЕМЫХ
ТРАНСЛОКАЦИЙ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ© 2022 г. Е. Е. Ломоносова¹, В. Ю. Нугис^{1,*}, В. А. Никитина¹, М. Г. Козлова¹¹ Государственный научный Центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна, Москва, Россия

*E-mail: nugisvju@list.ru

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

После доработки 25.04.2022 г.

Принята к публикации 27.04.2022 г.

Представлен обзор сведений, опубликованных в научной литературе и касающихся оценки спонтанных уровней транслокаций, выявляемых с помощью различных методик FISH-окрашивания хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови человека. При использовании одно-, двух- и трехцветных вариантов разными авторами в целом показан существенный рост частоты этих aberrаций хромосом с увеличением возраста доноров при отсутствии влияния гендерных различий. Отмечено увеличение выхода транслокаций у злостных курильщиков и, по-видимому, у алкоголиков. Было признано невозможным разделить влияние расы и территориального положения исследовательских лабораторий. При этом страны могут существенно различаться по образу жизни населения, фоновому воздействию ионизирующих излучений и использованным медицинским услугам, в частности, по объему осуществляемых радиационных диагностических исследований. Это ограничивает использование уровней спонтанных повреждений хромосом, установленных с помощью международных исследований, и свидетельствует о желательности иметь соответствующие собственные данные для отдельных популяций. Одновременно следует констатировать ограниченность аналогичных сведений о частотах транслокаций, выявляемых при многоцветном FISH-окрашивании, в контрольных группах людей.

Ключевые слова: культура лимфоцитов периферической крови, FISH-окрашивание, транслокации, контрольные уровни

DOI: 10.31857/S0869803122040075

Цитогенетические методики являются часто используемыми способами биологической индикации дозы. Независимо от их вариантов получение данных об уровнях aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови в контрольных популяциях всегда было очень важным, так как только на этой основе можно делать выводы относительно как самого факта внешнего генотоксического воздействия, так и оценки его величины, включая облучение. Особенно это актуально в случаях ретроспективной оценки доз и при их низких значениях, о чем, например, говорится в работе [1]. Как известно, в настоящее время, в соответствии с рекомендациями МАГАТЭ, для оценки дозы ионизирующих излучений в отдаленные сроки после экспозиции предлагается использовать различные методы целнохромосомного FISH-окрашивания [2]. При этом наиболее часто применяется так называемый одноцветный вариант данной методики [3]. Таким способом оценивается частота симметричных транслокаций в культурах лимфоцитов периферической

крови. Транслокации относятся к так называемому стабильному типу aberrаций хромосом, не представляющих механического препятствия для протекания митоза, и поэтому, как теоретически представляется, имеют тенденцию сохраняться с течением времени после их индукции. Однако при таком одноцветном подходе идентификация перестроек возможна только между FISH-окрашенными и контрольными хромосомами. Обмены между самими FISH-окрашенными хромосомами оказываются неучтенными. Поэтому с целью увеличить число регистрируемых транслокаций, способствовать улучшению оценки радиочувствительности и выявлению сложных перестроек хромосом предложили использовать FISH-окрашивание различных комбинаций отдельных хромосом с помощью разных (2–3) флуоресцентных красителей [4–7]. Также для еще более точного учета и дифференциации различных хромосомных aberrаций был разработан и много(мульти)цветный FISH-метод (mFISH), который позволяет после компьютерной обработки

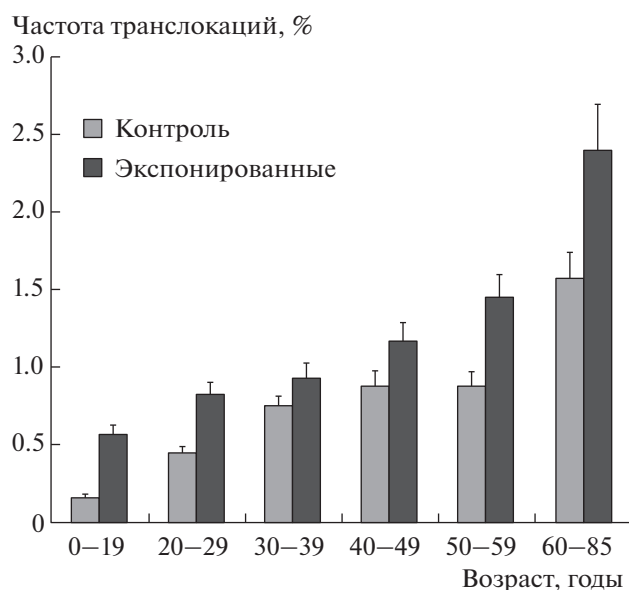


Рис. 1. Возрастная динамика FISH-зарегистрированных транслокаций в экспонированной и контрольной популяциях (рисунок взят из статьи [11]).

Fig. 1. Age dynamics of FISH-registered translocations in the exposed and control populations (the figure is taken from the article [11]).

визуализировать каждую пару хромосом по их окраске [8, 9]. При этом, как указывалось выше, знание спонтанных частот цитогенетических повреждений является крайне важным для установления факта переоблучения и величины полученной дозы, особенно в диапазонах малых и средних доз и при хроническом радиационном воздействии, поскольку исходные уровни перестроек хромосом у отдельных индивидуумов до облучения обычно не известны [10].

ФОНОВЫЕ УРОВНИ FISH-РЕГИСТРИРУЕМЫХ АБЕРРАЦИЙ ХРОМОСОМ ДЛЯ ОДНОЦВЕТНЫХ И ДВУ-ТРЕХЦВЕТНЫХ ВАРИАНТОВ ДНК-ЗОНДОВ

В связи с вышесказанным о недоступности знания исходного количества транслокаций у возможно облученных лиц приходится опираться на их предполагаемые значения, полученные в неких общих исследованиях контрольных контингентов, хотя идеально было бы иметь собственную базу данных, что в принципе достаточно трудоемко [2].

В статье [10] указывается, что необходимо знать факторы, которые могут оказывать возмущающее влияние на фоновые уровни транслокаций, к которым относятся возраст, привычка к курению, кластогенные химические вещества из внешней среды и медикаменты. На 42 здоровых

субъектах в возрасте от 21 года до 73 лет авторы этой работы показали, что пол не влиял на частоту транслокаций (одноцветный FISH для разных наборов ДНК-зондов). Курение даже при ежедневном потреблении больше 30 сигарет, по-видимому, не оказывало существенного воздействия на выход этих aberrаций. Однако наблюдалось явное увеличение числа транслокаций с возрастом: у лиц старше 60 лет их уровень был в 3 раза выше, чем у людей в возрасте до 40 лет. Кроме того, вариабельность частот транслокаций была выражена значительно больше при возрасте после 40 лет, чем в более молодой группе. Так, у первых диапазон колебаний составлял частоту 1–6 наблюдаемых транслокаций на 1000 клеток, а у вторых – 0–3.

Возрастная динамика частот FISH-регистрируемых транслокаций была представлена в статье, посвященной сравнению уровней различных типов aberrаций хромосом в экспонированных и контрольных контингентах [11]. Под экспонированными группами понимались ликвидаторы последствий аварии на Чернобыльской АЭС, которые не перенесли ОЛБ; лица (взрослые и дети), эвакуированные с радиационно-загрязненных территорий; работники, предположительно подвергшиеся облучению при их участии в проведении испытаний ядерного оружия, захоронении ядерных отходов, работе на ядерных предприятиях, службе на атомных подводных лодках. Параллельно обследовались люди, не имевшие случайного или профессионального контакта с источниками ионизирующих излучений, и их дети. На рис. 1 приведена диаграмма, взятая из статьи [11] и демонстрирующая возрастающую возрастную динамику геномных частот FISH-зарегистрированных транслокаций (одноцветное окрашивание, разные наборы ДНК-зондов) и в экспонированном (342 человека), и в контрольном (153 обследованных) контингентах. Как можно видеть, частоты транслокаций у экспонированных лиц достоверно превышали контрольные величины в тех же возрастных группах. При этом зависимости возраст–эффект удовлетворительно описывались квадратичными уравнениями в обоих случаях. Отметим, что, судя по визуальному анализу рис. 1, в контроле возрастные группы 40–49 и 50–59, а возможно, и 30–39 лет слабо различались между собой.

В дальнейшем было высказано мнение, что только комбинацией данных, полученных в разных лабораториях, можно получить уточненные сведения о фоновых уровнях транслокаций, разумеется, с переходом на их полногеномную частоту [12]. В самой этой работе было произведено комбинирование данных, полученных в восьми лабораториях: две из Великобритании (55 и 16 доноров – возраст 52–82 и 29–64 года соответственно), две из Германии (71 и 42 донора – возраст

10–74 и 21–73 года соответственно), одна из США (58 доноров – возраст 27–55 лет), одна из Нидерландов (55 доноров – возраст 23–66 лет), одна из Финляндии (119 доноров – возраст 18–70 лет) и одна из Франции (20 доноров – возраст 20–67 лет). В разных лабораториях результаты были получены с помощью различных в основном одноцветных ДНК-зондов (только в одной лаборатории использовали трехцветный набор). Ясное влияние возраста на накопление транслокаций было обнаружено в трех лабораториях. В остальных то же самое наблюдалось с некоторыми отклонениями в виде тенденции. Соответственно объединение данных подтвердило связь между фоновым уровнем транслокаций и возрастом обследованных лиц. При этом имелись некоторые выбросы внутри каждой возрастной группы. Половые различия отсутствовали, но в некоторых группах был зафиксирован эффект от курения. Также высказывалось предположение о возможном влиянии факторов образа жизни на накопление FISH-регистрируемых цитогенетических повреждений и минимальной роли в этом процессе фонового воздействия ионизирующей радиации.

Отдельно и в развитие данного сообщения была опубликована другая статья [13] с включением данных только семи европейских лабораторий: шесть участвовали в предыдущем исследовании и одна (из Испании) была добавлена вместо американской лаборатории. Около половины обследованных лиц принадлежали к контингенту из работы [12]. Однако, если в работе [12] старались различать полные и неполные транслокации, то теперь был сделан вывод о том, что в этом нет необходимости. Также подчеркивалось, что в европейских лабораториях последовательно отбрасывают клетки, в которых наблюдается явное отсутствие части какой-либо из FISH-окрашенных хромосом. При этом отмечалось, что для измерения контрольных уровней не имеет практического значения анализ только стабильных или всех клеток. Достаточно лишь исключить метафазы с транслокациями в нестабильных клетках, число которых в целом очень мало. За единичными исключениями совпадение полученных результатов между различными лабораториями было хорошим. Наблюдалась сильная плавно возрастающая нелинейная по своему характеру связь частот транслокаций с возрастом доноров. Это могло быть вызвано накоплением действия факторов внешней среды, процессами естественного старения или обеими причинами. В 10% всех образцов наблюдались резко выделяющиеся значения большей частью в сторону увеличения, хотя примерно в половине случаев это могло ожидаться и на статистических основаниях. Данные выбросы не имели клонального происхождения, так как обнаруженные четыре клон были скорректированы и сведены к одной клетке в каждом случае.

Убедительные данные относительно влияния пола на фоновую частоту транслокаций получены не были, поскольку только в возрастной группе 30–39 лет у мужчин было значимо больше транслокаций, чем у женщин. Также отсутствовали явные свидетельства влияния статуса курильщика: более высокий уровень перестроек хромосом наблюдался только в двух из восьми (без новорожденных) возрастных групп (30–39 и 60–69 лет), да и то, только при сравнении некурящих и сильно курящих лиц. Это не согласуется с данными работ [14–16], в которых сообщалось о почти 30%-ном возрастании количества транслокаций у курильщиков.

Как продолжение работ [12, 13] был выполнен обширный мета-анализ [17] с использованием цитогенетических данных, полученных 16 лабораториями из Великобритании, Германии, Испании, Канады, Китая, Кореи, Нидерландов, России, Финляндии, Франции, Чехии и Японии на материале 1933 относительно здоровых индивидуумов в возрасте от 0 (пуповинная кровь новорожденных) до 85 лет. Здесь также использовался пересчет на число геном-эквивалентных клеток, так как применялись разные ДНК-зонды для одноцветного (11 лабораторий), двухцветного (три лаборатории) и трехцветного (три лаборатории) FISH-окрашивания. До сих пор это исследование считается лучшей международной базой данных по FISH-цитогенетическому контролю с учетом возраста, пола, расы, отношения к курению и регионов расположения лабораторий [2].

Как и в предыдущих рассмотренных работах [10–16], возраст оказывается основным фактором, определяющим рост частоты транслокаций. Эта связь почти линейна для молодых людей и приобретает существенную криволинейность в более старшем возрасте. На рис. 2 представлена такая возрастная зависимость для контрольных частот транслокаций, полученная после объединения данных разных лабораторий и взятая из статьи [17].

Возрастные зависимости крайне мало различались у мужчин и женщин, однако существенно модифицировались фактом курения в сторону увеличения частот транслокаций. Последнее обстоятельство входит в противоречие с данными работы [13] по Западной Европе. По контрольным уровням этих стабильных перестроек азиаты не отличались существенно от белой расы, а в культурах лимфоцитов периферической крови представителей черной расы имелось значительно меньше транслокаций, чем у белых. При этом в лабораториях из Азии и Западной Европы частоты транслокаций существенно не отклонялись от североамериканских лабораторий, но в лабораториях из Центральной и Восточной Европы было зарегистрировано больше транслокаций,

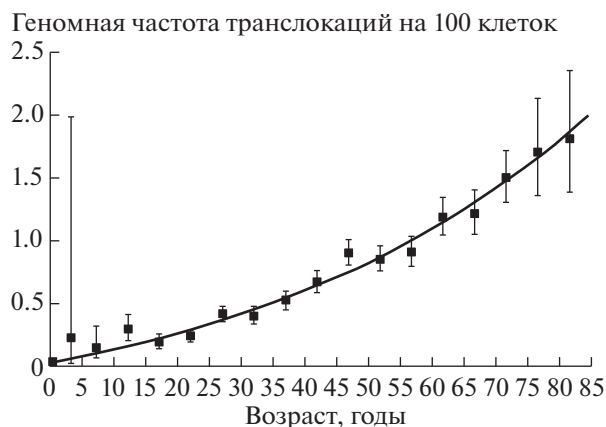


Рис. 2. Зависимость геномной частоты транслокаций на 100 клеток от возраста. Возраст представлен в виде 5-летних средних (квадраты) с 95%-ными доверительными интервалами (рисунок взят из работы [17]).

Fig. 2. Dependence of the genomic frequency of translocations per 100 cells (ordinate axis) from age (years, abscissa axis). Age is presented as 5-year means (squares) with 95% confidence intervals (figure taken from [17]).

чем в других лабораториях. Одновременно для лиц старше 60 лет наименьшие уровни наблюдались в западноевропейских лабораториях, промежуточные — в азиатских и североамериканских лабораториях и наивысшие опять в центрально- и восточноевропейских учреждениях. Соответственно возникали различия и в ходе возрастных зависимостей. Наибольшая кривизна наблюдалась в центрально- и восточноевропейских лабораториях, а в западноевропейских лабораториях эта связь носила практически линейный характер. В целом авторы признают, что, несмотря на обнаруженные расовые и территориальные (лабораторные) различия, их на самом деле очень трудно отличить друг от друга.

Хотя описанное международное исследование [17] объединило данные от большого числа представителей населения, проживающего в разных странах и регионах, однако практическое использование этих сведений порождает проблемы, связанные с различиями в образе жизни, величине естественного радиационного фона, наборе доступных медицинских услуг, особенно в связи с объемом осуществляемых лучевых диагностических исследований [18, 19]. По мнению авторов работы [19], если полученные в какой-либо лаборатории контрольные значения частот транслокаций соответствуют региону, из которого происходят обследуемые люди, то предпочтительно использовать собственные разработки. В случае, если радиационный инцидент произошел в другой стране (местности), применение объединенных международных данных будет более подходящим. Также была высказана мысль, что при получении собственных данных по фоновым частотам

транслокаций количество образцов в каждой возрастной группе не должно быть меньше пяти для сближения показателей с результатами выполненного международного мета-анализа в статье [17].

Заметим, что в статье Bocskay K.A. et al. (2005), в которой с помощью двухцветного FISH-окрашивания производился подсчет транслокаций в культурах лимфоцитов пуповинной крови новорожденных, неожиданно было обнаружено существенно больше перестроек у афроамериканцев, чем у доминиканцев, хотя обе группы на момент обследования проживали в г. Нью-Йорке [20]. При этом гендерные различия отсутствовали. Фактор курения матерей также не влиял на уровень aberrаций хромосом.

В более поздней работе также наблюдалась существенная связь ($r = 0.416$, $p = 0.016$) с возрастом для частоты транслокаций (ДНК-зонды к 1, 4 и 11 парам хромосом) в контрольной группе из 45 человек (18–57 лет), принадлежавших к административному штату АЭС “Козлодуй” (Болгария) [21]. При этом отсутствовала корреляция со статусом курильщика, потреблением кофе, приемом медикаментов, хроническими болезнями, радиологическими медицинскими исследованиями и действием пестицидов, но значимым, хотя и в низкой степени, был эффект от потребления алкоголя.

В некотором противоречии с вышесказанным о возрастной зависимости частот FISH-выявляемых транслокаций находятся данные статьи Hille A. et al. (2010), посвященной сравнению спонтанных выходов aberrаций хромосом с их частотой в группе пациентов, подвергшихся радиотерапии по поводу рака простаты, где транслокации и дицентрики были объединены в одну группу простых обменов [22]. Использовались ДНК-зонды к двум и четырем парам хромосом. Оказалось, что в контрольной группе у трех доноров в возрасте 81–92 года уровень простых обменов варьировал от 0 до 0,6 на 100 клеток, а у доноров в возрасте от 64 до 70 лет (семь человек) — от 0,5 до 1,1 на 100 клеток. Таким образом, в младшей возрастной подгруппе наблюдалось больше перестроек, чем в более старшей, хотя и понятно, что количество обследованных лиц было очень мало.

О кластогенном влиянии алкоголя сообщалось и ранее еще при использовании классической однородной окраски хромосом, например, в работе [23], где был проведен цитогенетический анализ культур лимфоцитов 23 тяжелых алкоголиков в возрасте от 21 до 55 лет и 50 непьющих лиц в возрасте от 18 до 34 лет. В контроле вообще не были обнаружены хромосомные и хроматидные обмены. У алкоголиков больше всего наблюдалось дицентриков, но были зарегистрированы и реципрокные транслокации (атипичные хромосомы). Правда, алкоголики существенно больше

и курили. Поэтому разделить эти два фактора не представлялось возможным. В другой статье [24] наряду с классической окраской использовался и одноцветный метод FISH-окрашивания (ДНК-зонды к 1, 3 и 6 парам хромосом), который продемонстрировал существенно большее число транслокаций у хронических алкоголиков и алкоголиков в стадии воздержания, чем у непьющих лиц. Однако в каждую группу при таком цитогенетическом исследовании входило только по шесть человек. Относительно влияния курения на выход aberrаций хромосом можно судить только по результатам классического анализа, с помощью которого было обследовано 29 алкоголиков, 11 алкоголиков в состоянии воздержания и 10 человек в контрольной группе. Если в контрольной группе у курильщиков частота хромосомных перестроек увеличилась в 4 раза, по сравнению с некурящими индивидуумами, то у курящих алкоголиков их увеличение по сравнению с некурящими было очень незначительным, демонстрируя отсутствие аддитивности действия двух вредных факторов. Такая картина, скорее всего, наблюдалась бы и для FISH-регистрируемых транслокаций. Однако в статье [25] сообщалось об отсутствии влияния курения как на частоту нестабильных aberrаций хромосом (классическая окраска), так и на частоту стабильных перестроек (FISH-окрашивание). Единственным эффектом было увеличение частоты гипердиплоидии у курильщиков.

Относительно влияния хронических заболеваний на уровни реципрокных транслокаций надо заметить, что не все так однозначно, как наблюдалось в работе [21]. Так, с помощью трехцветного FISH-окрашивания (ДНК-зонды для одной, двух и четырех пар хромосом) было показано существенное увеличение количества aberrаций хромосом, представленных в виде числа разрывов на метафазу, у больных злокачественными новообразованиями до проведения радиотерапии по сравнению со здоровыми донорами [26]. Правда, из статьи не ясно, какое лечение эти больные также получали.

ФОНОВЫЕ УРОВНИ АБЕРРАЦИЙ ХРОМОСОМ ПРИ ПОЛНОМ КАРИОТИПИРОВАНИИ С ПОМОЩЬЮ G- и mFISH-МЕТОДИК

mFISH-окрашивание может быть использовано для полного кариотипирования, и в этом отношении рассматривается как подход, дополнительный к методу G-бэндинга, используемому в онкогематологии, хотя мультицветный FISH, по видимому, не имеет такой достаточно высокой степени разрешения, чтобы точно идентифицировать хромосомные регионы, участвующие в той или иной перестройке [8, 27]. В статье Талана О.А.

и др. (2014) дифференциальная G-окраска метафазных хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови была использована для изучения спонтанных уровней aberrаций хромосом, включая реципрокные транслокации, у жителей г. Киева разного возраста — подросткового (10–15 лет), среднего (35–50 лет), пожилого (60–70 лет) и долгожителей (90–100 лет) по 10 человек в каждой группе [28]. Проведенный анализ показал достоверное увеличение с повышением возраста от 10 до 70 лет средних групповых частот разных aberrаций хромосомного типа. У долгожителей уровни перестроек были ниже, чем у лиц пожилого возраста и значимо не отличались от таковых у доноров среднего возраста. Это наглядно представлено диаграммой на рис. 3, взятом из рассматриваемой работы.

Целью другой работы с использованием G-бэндинга для окраски хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови было сравнение частот aberrаций у здоровых доноров в возрасте от 21 до 78 лет, разбитых в соответствии с последним показателем на группы, и у лиц, старше 100 лет [29]. При этом основные выводы были сделаны для “общей частоты всех хромосомных aberrаций”, куда авторы включили анеуплоидию, пробелы и разрывы и структурные аномалии, что с нашей точки зрения не является правильным. К тому же, судя по фотографиям, не все в порядке с терминологией, так как пробелы — это хроматидные фрагменты, а разрывы — это хромосомные фрагменты, но все это тоже является структурными перестройками, а объединять их с количественными (анеуплоидия) не верно из-за разных механизмов их происхождения. В результате был сделан вывод, что в целом с возрастом наблюдается увеличение уровня aberrаций у представителей обоих полов. В трех более молодых группах (25–68 лет) средняя частота aberrаций была существенно (в три раза) выше у женщин, чем у мужчин. В двух более пожилых группах (>68 лет) гендерные различия были несущественны, отражая факт наличия плато в выходе aberrаций у женщин старше 60 лет, причем гиподиплоидия отмечалась как ведущий тип перестроек. Тренды позитивной корреляция между возрастом и стабильными структурными перестройками, к которым отнесли не только транслокации, но и некоторые делеции, были статистически несущественными.

Сведения о контрольных частотах aberrаций хромосом в культурах лимфоцитов периферической крови, обнаруженных с помощью mFISH-метода, значительно более ограничены, чем аналогичные данные, полученные при использовании одноцветного или двух-трехцветного FISH-окрашивания. Собственно говоря, требуемая информация в очень ограниченном виде содержится в работах, в которых проводилось обследо-

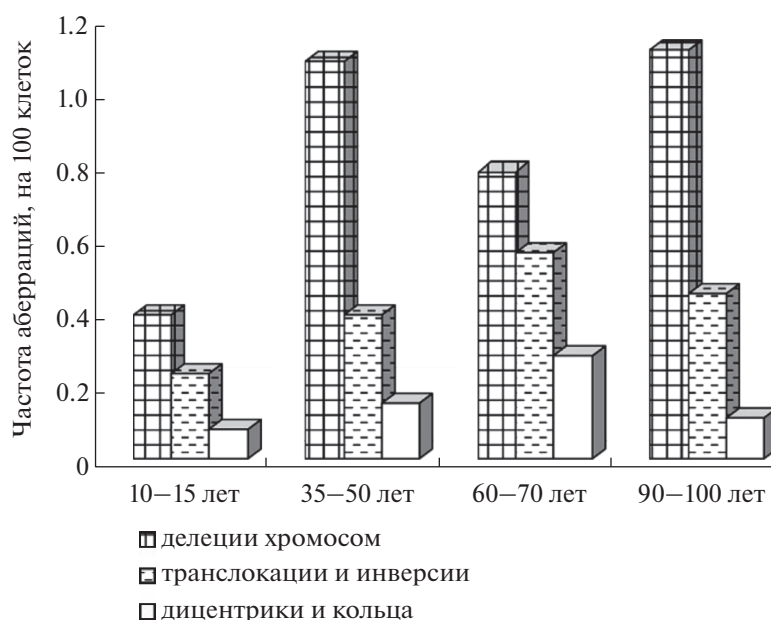


Рис. 3. Стабильные (транслокации и инверсии) и нестабильные (делеции, дицентрики и кольца) aberrации хромосом (G-бэндинг) в культурах лимфоцитов периферической крови у лиц, входящих в разные возрастные группы (рисунок взят из работы [28]).

Fig. 3. Stable (translocations and inversions) and unstable (deletions, dicentrics and rings) chromosome aberrations (G-banding) in peripheral blood lymphocyte cultures of individuals from different age groups (the figure is taken from [28]).

дование каких-либо групп, подвергающихся или подвергавшихся случайному или профессиональному облучению. При этом распределения по возрастным или гендерным подгруппам обычно отсутствовали, так как в контрольной и экспонированной популяциях производился подбор контингентов по соответствию возрастного и полового составов.

Так, одна из статей была посвящена цитогенетической индикации пролонгированного радиационного воздействия у работников ПО “Маяк”. Контрольная группа состояла из 34 жителей близлежащего г. Озерска (30% мужчины) со средним возрастом 77.42 ± 5.85 (\pm среднее квадратичное отклонение), которые никогда не подвергались профессиональному облучению, не участвовали в дезактивационных мероприятиях и не жили на радиоактивно загрязненных территориях. Уровень транслокаций на 100 клеток равнялся примерно 0.6–0.7 (оценка по представленному графику) [30]. Об остальном сказано, что в исследованных группах уровень всех aberrаций не зависел от пола и возраста, а на количество стабильных aberrаций не влияли курение и потребление алкоголя. В другой статье, посвященной цитогенетическому mFISH-обследованию почти тех же контингентов, но с другим числом лиц, вошедших в разработку, контрольная группа в возрасте 62.4 ± 12.5 лет состояла из 15 жителей г. Озерска (восемь мужчин и пять женщин), у которых средняя частота всех aberrаций составила 0.67 ± 0.23

на 100 клеток, включая 1.22 ± 0.41 и 0.13 ± 0.08 стабильных и нестабильных aberrаций соответственно [31].

В другой работе сравнивались частоты хромосомных aberrаций, выявляемых с помощью mFISH-метода, в контрольном контингенте и у моряков (ветераны) с двух новозеландских фрегатов, которые участвовали в серии ядерных испытаний, проводившихся в 1957–1958 гг. британским правительством в Тихом океане [32]. Кровь была взята у 50 бывших моряков (у одного рост лимфоцитов в культуре был неудовлетворительным) и у 50 контрольных лиц (главным образом из армейской интендантской службы). Представители обеих групп географически проживали на Северном Острове Новой Зеландии, а их возраст соответствовал друг другу, составляя в среднем 65.9 и 66.5 лет соответственно. В целом частота хромосомных аномалий была значимо выше у ветеранов (275 транслокаций и 12 дицентриков в 9360 клетках), чем в контроле (96 транслокаций и один дицентрик в 9548 клетках). Вариабельность также была выше у ветеранов по сравнению с контролем: 0–65 и 0–35 транслокаций на 1000 метафаз соответственно, причем контрольная группа была в основном представлена категорией 0–10 транслокаций на 1000 клеток. В неэкспонированном контингенте распределение транслокаций по клеткам показало хорошее согласие с распределением Пуассона. Хотя размер выборки в исследовании не был достаточным для уверенного

утверждения о несоответствии распределению Пуассона распределения транслокаций у ветеранов, но была ясно видна его мультимодальность в соответствии со сложной экспозицией. При планировании исследования старались соблюсти точное соответствие возраста и образа жизни. Таким образом, эти факторы не могли считаться определяющими переменными. Кроме того, не было значительной разницы в нынешнем уровне курения между двумя группами, так как почти все участники в настоящее время не курили. Более высокий уровень курения в прошлом среди ветеранов по сравнению с контрольной группой мог бы, по крайней мере, частично быть ответственен за более высокий уровень транслокаций у ветеранов. Однако уровни транслокаций у курильщиков и не курильщиков в обеих группах существенно не различались, т.е. фактор курения не влиял на частоты обнаруженных транслокаций как у ветеранов, так и в контроле.

Существенное преимущество мультицветного FISH-метода перед его одноцветным, двух- и трехцветными вариантами заключается в большей возможности идентифицировать сложные перестройки хромосом, в частности, при действии плотно ионизирующих излучений [31, 33, 34]. Первично было предложено считать, что они возникают, когда в двух и более хромосомах индуцируется три и более разрыва [34, 35]. Однако некоторые авторы отошли от этого положения и стали считать сложной транслокацией перестройку, возникшую в результате более двух разрывов в двух и более хромосомах [33]. В этой же работе было обнаружено, что частоты сложных aberrаций были значительно выше у бывших работников ПО «Маяк», которые подверглись воздействию плутония, чем у работников, пострадавших только от γ -облучения. Наоборот, частоты простых транслокаций были сравнимы в обеих этих группах. В контрольной группе уровень простых транслокаций был существенно ниже, а сложные aberrации не были обнаружены вообще. Одновременно авторы данной статьи высказываются в том смысле, что сложные транслокации, находящиеся в стабильных клетках, являются передающимися aberrациями при делении клеток и имеют тенденцию элиминировать с течением времени в той же степени, как и простые транслокации, хотя ранее предполагалась неустойчивость любых сложных aberrаций. С этой точкой зрения согласны исследователи, представившие работу [35], в которой предлагается, с одной стороны, суммировать полные и неполные транслокации, а с другой стороны, представлять сложные обмены в стабильных клетках как сумму простых транслокаций.

В то же время, в связи со сказанным выше, возможность нахождения сложных aberrаций в

контроле при использовании mFISH-окрашивания была показана в работе [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в большинстве работ, использовавших от одноцветного до трехцветного вариантов FISH-окрашивания была показана или существенная, или в виде тенденции положительная криволинейная корреляция с возрастом величин частот реципрокных транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови. Одновременно связь с полом в подавляющем большинстве исследований не была обнаружена. Значительно менее однозначны данные о влиянии курения и приема алкоголя на уровни этих aberrаций хромосом. В целом эти вредные привычки оказывают заметный генотоксический эффект, по-видимому, только при существенном злоупотреблении ими. Дифференциация между влиянием расовых и территориальных различий остается нерешенной проблемой, хотя отмечается возможная глобальная роль особенностей образа жизни. Предполагается, что желательнее иметь собственные данные относительно спонтанных уровней реципрокных транслокаций в культурах лимфоцитов периферической крови. При этом возможно и использование в практических целях соответствующих сведений, полученных по результатам международного мета-анализа, осуществленного, например, в работах [13, 17].

Значительно более ограничено количество работ, посвященных оценке с помощью мультицветного FISH-окрашивания количества транслокаций у неэкспонированных контингентов людей, хотя, конечно, сложно ожидать, что могут быть получены какие-либо закономерности, существенно отклоняющиеся от обозначенных выше. С другой стороны, полногеномное mFISH-каротипирование, вероятно, позволит разрешить имеющиеся неопределенности относительно влияния различных факторов на контрольные уровни aberrаций хромосом именно за счет более полного цитогенетического анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Darroudi F.* Use of FISH-translocations analyses for retrospective biological dosimetry: how stable are stable chromosome aberrations? // *Radiat. Prot. Dosim.* 2000. V. 88. № 1. P. 101–109. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a033013>
2. *Cytogenetic dosimetry: Applications in preparedness for and response to radiation emergencies.* Vienna: IAEA, Vienna, 2011. 245 p.
3. *Ainsbury E.A., Bakhanova E., Barquinero J.F. et al.* Review of retrospective dosimetry techniques for external ionising radiation exposures // *Radiat. Prot. Dosim.* 2011. V. 147. № 4. P. 573–592. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncq499>

4. Popp S., Cremer T. Development of a biological dosimeter for translocation scoring based on two-color fluorescence in situ hybridization of chromosome subsets // *J. Radiat. Res.* 1992, V. 33 (Suppl.). P. 61–70. https://doi.org/10.1269/jrr.33.Suppl_1.61
5. Tanaka K., Popp S., Fischer C. et al. Chromosome aberration analysis in atomic bomb survivors and Thorotrast patients using two- and three-colour chromosome painting of chromosomal subsets // *Int. J. Radiat. Biol.* 1996, V. 70, № 1. P. 95–108. <https://doi.org/10.1080/095530096145373>
6. Sommer S., Buraczewska I., Wojewodzka M. et al. The radiation sensitivity of human chromosomes 2, 8 and 14 in peripheral blood lymphocytes of seven donors // *Int. J. Radiat. Biol.* 2005, V. 81, № 10. P. 741–749. <https://doi.org/10.1080/09553000500499381>
7. Distel L., Keller U., Neubauer S. Three-color FISH for the detection of individual radiosensitivity // *Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) – Application Guide* / Ed. T. Liehr. Berlin–Heidelberg: Springer-Verlag, 2009. P. 231–241.
8. Speicher M.R., Ballard S.G., Ward D.C. Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH // *Nat. Genet.* 1996, V. 12, № 4. P. 368–375. <https://doi.org/10.1038/ng0496-368>
9. Anderson R.M., Stevens D.L., Goodhead D.T. M-FISH analysis shows that complex chromosome aberrations induced by α -particle tracks are cumulative products of localized rearrangements // *PNAS.* 2002, V. 99, № 19. P. 12167–12172. <https://doi.org/10.1073/pnas.182426799>
10. Pressl S., Romm H., Ganguly B.B., Stephan G. Experience with FISH-detected translocations as an indicator in retrospective dose reconstructions // *Radiat. Prot. Dosim.* 2000, V. 88, № 1. P. 45–49. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a033018>
11. Воробцова И.Е., Семенов А.В. Комплексная цитогенетическая характеристика лиц, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2006, Т. 46, № 2. С. 140–152. [Vorobitsova I.E., Semyonov A.V. Complex cytogenetic characteristic of people suffered from Chernobyl accident // *Radiation biology. Radioecology.* 2006, V. 46, № 2. P. 140–152. (In Russ.)].
12. Sorokine-Durm I., Whitehouse C., Edwards A. The variability of translocation yields amongst control populations // *Radiat. Prot. Dosim.* 2000, V. 88, № 1. P. 93–99. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a033026>
13. Whitehouse C.A., Edwards A.A., Tawn E.J. et al. Translocation yields in peripheral blood lymphocytes from control populations // *Int. J. Radiat. Biol.* 2005, V. 81, № 2. P. 139–145. <https://doi.org/10.1080/09553000500103082>
14. Bothwell A.M., Whitehouse C.A., Tawn E.J. The application of FISH for chromosome aberration analysis in relation to radiation exposure // *Radiat. Prot. Dosim.* 2000, V. 8, № 1. P. 7–14. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a033023>
15. Jones I.M., Galick H., Kato P. et al. Three somatic genetic biomarkers and covariates in radiation-exposed Russian cleanup workers of the Chernobyl nuclear reactor 6–13 years after exposure // *Radiat. Res.* 2002, V. 158, № 4. P. 424–442. [https://doi.org/10.1667/0033-7587\(2002\)158\[0424:tsbac\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1667/0033-7587(2002)158[0424:tsbac]2.0.co;2)
16. Tucker J.D. Evaluation of chromosome translocations by FISH for radiation biodosimetry: a view from one laboratory // *Radiat. Prot. Dosim.* 2000, V. 88, № 1. P. 87–92. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.rpd.a033025>
17. Sigurdson A.J., Ha M., Hauptmann M. et al. International study of factors affecting human chromosome translocations // *Mutat. Res.* 2008, V. 652, № 2. P. 112–121. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2008.01.005>
18. Beinke C., Meineke V. High potential for methodical improvements of FISH-based translocation analysis for retrospective radiation biodosimetry // *Health Phys.* 2012, V. 103, № 2. P. 127–132. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e31824645fb>
19. Grégoire E., Roy L., Buard V. et al. Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry // *Int. J. Radiat. Biol.* 2018, V. 94, № 3. P. 248–258. <https://doi.org/10.1080/09553002.2018.1427903>
20. Bocskay K.A., Tang D., Orjuela M.A. et al. Chromosomal aberrations in cord blood are associated with prenatal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005, V. 14, № 2. P. 506–511. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0566>
21. Hristova R., Hadjidekova V., Grigorova M. et al. Chromosome analysis of nuclear power plant workers using fluorescence in situ hybridization and Giemsa assay // *J. Radiat. Res.* 2013, V. 54, № 5. P. 832–839. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrt018>
22. Hille A., Hofman-Hüther H., Kühnle E. et al. Spontaneous and radiation-induced chromosomal instability and persistence of chromosome aberrations after radiotherapy in lymphocytes from prostate cancer patients // *Radiat. Environ. Biophys.* 2010, V. 49, № 1. P. 27–37. <https://doi.org/10.1007/s00411-009-0244-x>
23. Badr F.M., Hussain F.H. Chromosomal aberrations in chronic male alcoholics // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 1982, V. 6, № 1. P. 122–129. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1982.tb05390.x>
24. Burim R.V., Canalle R., Takahashi C.S. et al. Clastogenic effect of ethanol in chronic and abstinent alcoholics // *Mutat. Res.* 2004, V. 560, № 2. P. 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2004.03.004>
25. Van Diemen P.C., Maasdam D., Vermeulen S. et al. Influence of smoking habits on the frequencies of structural and numerical chromosomal aberrations in human peripheral blood lymphocytes using the fluorescence in situ hybridization (FISH) technique // *Mutagenesis.* 1995, V. 10, № 6. P. 487–495. <https://doi.org/10.1093/mutage/10.6.487>
26. Distel L.V.R., Neubauer S., Keller U. et al. Individual differences in chromosomal aberrations after in vitro irradiation of cells from healthy individuals, cancer and cancer susceptibility syndrome patients // *Radiother. Oncol.* 2006, V. 81, № 3. P. 257–263. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2006.10.012>

27. Cornforth M.N., Anur P., Wang N. et al. Molecular cytogenetics guides massively parallel sequencing of a radiation-induced chromosome translocation in human cells // *Radiat. Res.* 2018. V. 190. № 1. P. 88–97. <https://doi.org/10.1667/RR15053.1>
28. Талан О.А., Шеметун Е.В., Куринный Д.А., Пилинская М.А. Цитогенетическое обследование лиц разного возраста, выполненное с использованием дифференциального G-окрашивания метафазных хромосом // *Фактори експериментальної еволюції організмів: 36. наук. пр.* 2014. Т. 14. С. 229–231. [Talan O.A., Shemetun O.V., Kurinnyi D.A., Pilinskaya M.A. Cytogenetic examination of people of different ages performed using the G-bending of metaphase chromosomes // *Factors of experimental evolution of organisms.* 2014. V. 14. P. 229–231. (In Russ)].
29. Wojda A., Zietkiewicz E., Mossakowska M. et al. Correlation between the level of cytogenetic aberrations in cultured human lymphocytes and the age and gender of donors // *J. Gerontology.* 2006. V. 61. № 8. P. 763–772. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.8.763>
30. Osovets S.V., Sotnik N.V., Meineke V. et al. Threshold limits for biological indication of prolonged radiation exposure using mFISH // *Health Phys.* 2014. V. 106. № 6. P. 677–681. <https://doi.org/10.1097/HP.0000000000000057>
31. Sotnik N.V., Osovets S.V., Scherthan H., Azizova T.V. mFISH analysis of chromosome aberrations in workers occupationally exposed to mixed radiation // *Radiat. Environ. Biophys.* 2014. V. 53. № 2. P. 347–354. <https://doi.org/10.1007/s00411-014-0536-7>
32. Wahab M.A., Nickless E.M., Najar-M'Kacher R. et al. Elevated chromosome translocation frequencies in New Zealand nuclear test veterans // *Cytogenet. Genome Res.* 2008. V. 121. № 2. P. 79–87. <https://doi.org/10.1159/000125832>
33. Hande M.P., Azizova T.V., Burak L.E. et al. Complex chromosome aberrations persist in individuals many years after occupational exposure to densely ionizing radiation: an mFISH study // *Genes, Chromosomes, Cancer.* 2005. V. 44. № 1. P. 1–9. <https://doi.org/10.1002/gcc.20217>
34. Obe G., Pfeiffer P., Savage J.R.K. et al. Chromosomal aberrations: formation, identification and distribution // *Mutat. Res.* 2002. V. 504. № 1–2. P. 17–36. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(02\)00076-3](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(02)00076-3)
35. Pouzolet F., Roch-Lefevre S., Giraudet A.L. et al. Monitoring translocation by M-FISH and three-color FISH painting techniques: a study of two radiotherapy patients // *J. Radiat. Res.* 2007. V. 48. № 5. P. 425–434. <https://doi.org/10.1269/jrr.07013>
36. Paz N., Hartel C., Nasonova E. et al. Chromosome aberrations in lymphocytes of patients undergoing radon spa therapy: an explorative mFISH study // *Int. J. Environ. Res. Publ. Health.* 2021. V. 18. № 10757. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010757>

Control Levels of FISH-Registered Translocations: Literature Review

E. E. Lomonosova^a, V. Yu. Nugis^{a, #}, V. A. Nikitina^a, and M. G. Kozlova^a

^a State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

[#] E-mail: nugisvju@list.ru

This paper presents a review of the information published in the scientific literature and relating to the estimation of spontaneous levels of translocations detected by various methods of FISH-staining of chromosomes in the human peripheral blood lymphocyte cultures. Different authors using single, two and three-color variants are generally indicated by a significant increase of these chromosome aberration frequencies with an increase of donor age and the absence of gender influence. An increase of translocation yield was recorded for persistent smokers and, apparently, alcoholics. It was recognized impossible to divide the effect of the race and the territorial position of research laboratories. At the same time, countries can differ significantly in terms of the lifestyle of the population, the background impact of ionizing radiation and used medical services, in particular, in terms of the volume of implemented radiation diagnostic researches. It limits the use of spontaneous damage levels of chromosomes determined by international studies and indicates desirability to have relevant own data for individual populations. At the same time it is necessary to state the limitation of similar information about the frequencies of translocations detected with multicolored FISH-staining in the control groups of people.

Keywords: peripheral blood lymphocytes culture, FISH-staining, translocations, control levels

ИССЛЕДОВАНИЕ ЧАСТОТЫ ИНВЕРСИЙ И КОМПЛЕКСНЫХ
ТРАНСЛОКАЦИЙ В Т-ЛИМФОЦИТАХ У ОБЛУЧЕННЫХ
ЖИТЕЛЕЙ ЮЖНОГО УРАЛА© 2022 г. А. В. Возилова^{1,*}, Я. В. Кривошапова¹¹ Уральский научно-практический центр радиационной медицины
Федерального медико-биологического агентства России, Челябинск, Россия

*E-mail: vozilova@urcrm.ru

Поступила в редакцию 22.11.2021 г.

После доработки 25.04.2022 г.

Принята к публикации 27.04.2022 г.

Хромосомные aberrации являются примером мутационного процесса, который происходит на хромосомном уровне упаковки ДНК. Распространенность инверсий и комплексных транслокаций была мало изучена из-за сложности их выявления общепринятым методом дифференциальной окраски. Известно, что ионизирующее излучение – это один из факторов, повышающих частоту хромосомных перестроек. Цель пилотного исследования состояла в изучении частоты инверсий с вовлечением теломерных районов хромосом и комплексных транслокаций в Т-клетках у 25 жителей Южного Урала, подвергшихся хроническому облучению. Инверсии изучали методом Q-FISH у 12 облученных лиц (дозы облучения от 0.001 Гр до 2.9 Гр), из них один мужчина. Комплексные транслокации оценивали с применением метода M-FISH у 13 человек (0.5–3.1 Гр), из них четверо мужчин. Обследованные разными методами не пересекались. В результате выявили, что комплексные транслокации встречались в 6 раз реже, чем простые транслокации ($p < 0.001$). Среди инверсий были распространены преимущественно хроматидные варианты по сравнению с хромосомными (9:0.17 на 100 клеток, $p < 0.001$). Не отметили зависимости исследованных показателей от дозы облучения красного костного мозга.

Ключевые слова: хромосомные aberrации, комплексные транслокации, инверсии, теломеры, ионизирующее излучение, флуоресцентная *in situ* гибридизация, FISH, река Теча

DOI: 10.31857/S0869803122040105

Начало XXI века в науке ассоциируется с активным изучением генома живых организмов, и человека в частности. Развитие молекулярных технологий позволило секвенировать геномы больших групп организмов, что открыло новую эру в биологии. Вдохновившись большим количеством получаемой информации, ученые поставили амбициозные задачи – максимально продлить жизнь человека за счет изучения механизмов и преодоления основных заболеваний, приводящих к смерти (сердечно-сосудистая патология, онкология, деменция и др.) [1]. Известно, что в основе вышеперечисленных заболеваний лежит увеличение скорости мутаций в ДНК хромосом [2].

Некоторые перестройки хромосом – хромосомные aberrации (ХА) не влияют на жизнедеятельность клеток, какие-то способны приводить к летальному исходу или давать начало малигнизированному клону клеток. На скорость или частоту образования ХА влияют разные факторы – возраст, пол, вредные привычки и др. К факто-

рам, ускоряющим образование хромосомных перестроек, относится ионизирующее излучение (ИИ), способное вызывать двойные разрывы ДНК [3].

Изучение структуры ХА, их распространенности в разных популяциях человека началось с конца 1950-х годов прошлого века. С тех пор были выявлены ассоциации структурных и числовых аномалий хромосом с различными заболеваниями у человека, накоплены данные о сложной динамике хромосомных повреждений, которая наблюдается в условиях опухолевой прогрессии [4].

Большинство aberrаций в хромосомах образуются по механизму “разрыв–слияние” ДНК нескольких хромосом или одной хромосомы, что приводит зачастую к дисбалансу генетического материала [5]. Подобные изменения могут способствовать развитию таких заболеваний у человека, как онкопатология и другие. Тем более, что наблюдения за когортами профессионалов, контактирующих на производстве с ионизирующей ра-

диацией, рентгенлаборантов, облученного населения и т.д., регистрируют увеличение рисков развития злокачественных новообразований [6].

Комплексное изучение хроматина, его сложных перестроек стало возможно с применением высокотехнологичного молекулярно-генетического метода — флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). В частности, 24-цветное окрашивание хромосом, применение локуспецифичных зондов (например, теломерных) позволяют выявлять такие аберрации хромосом, которые оценить другими методами было затруднительно [7–9].

Челябинская область — территория, на которой расположены объекты, связанные с атомным производством, где более 60 лет назад произошло несколько радиационных инцидентов. В результате аварийному облучению в широком диапазоне мощностей доз подверглось население численностью более 100 тыс. человек. Длительные наблюдения за облученными на Южном Урале людьми, проводимые специалистами ФГБУН УНПЦ радиационной медицины, выявили повышенные риски по заболеваемости лейкозами и солидными опухолями. В разные периоды наблюдений были отмечены изменения в состоянии гемопоэза, иммунитета и др. систем организма [10].

В УНПЦ РМ цитогенетические исследования ФГА-стимулированных Т-клеток периферической крови у жителей прибрежных сел р. Теча начались в 1970-х годах прошлого века. В результате оценили частоту хромосомных нестабильных (дицентрических и кольцевых хромосом) и стабильных аберраций (реципрокных и нереципрокных транслокаций), частоту клеток с микроядрами, оценили динамику клеток с нестабильными хромосомными аберрациями в течение нескольких десятилетий [11–13]. В радиобиологических исследованиях была отмечена зависимость частоты простых транслокаций от дозы облучения красного костного мозга (ККМ) в отдаленные (более 50 лет) сроки после начала облучения, что послужило основой для верификации доз внешнего облучения населения [14]. Однако до недавнего времени не было информации о том, с какой частотой встречаются клетки с комплексными хромосомными перестройками и совсем не исследовались хромосомные инверсии. По данным литературы, именно эти аберрации хромосом играют существенную роль в онкопрогрессии клетки, которая дает начало опухолевому процессу в организме человека [15, 16].

Таким образом, цель проведенного пилотного исследования состояла в изучении частоты инверсий с вовлечением теломерных районов хромосом и комплексных транслокаций в Т-лимфоцитах периферической крови у жителей Южного

Урала, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Описание обследованных лиц

В исследование было включено 25 человек, которые подверглись хроническому облучению на Южном Урале, с дозами от внешнего и внутреннего облучения на ККМ от 0.001 до 3.1 Гр, до 1960 г. рождения включительно. В соответствии с действующими международными нормами (Хельсинкская декларация 1964 г.) и с разрешения этического комитета УНПЦ РМ у всех доноров, участвующих в цитогенетических исследованиях, было получено информированное согласие на забор образцов крови и на дальнейшие исследования.

Препараты хромосом от 13 человек были исследованы методом M-FISH на предмет выявления комплексных транслокаций, а препараты от 12 человек исследовали с целью оценки частоты инверсий методом Q-FISH. Люди, обследованные разными методами, не пересекались. Индивидуальные характеристики обследованных лиц представлены в табл. 1 и 2.

Информация о выборке, состоянии здоровья облученных лиц была предоставлена отделом “База данных” “Человек” ФГБУН УНПЦ РМ. Данные об отсутствии онкопатологии в анамнезе обследуемых лиц были предоставлены эпидемиологической лабораторией Центра. Дозы облучения на ККМ были рассчитаны по дозиметрической системе TRDS-2016 в биофизической лаборатории УНПЦ РМ [17].

Получение препаратов метафазных хромосом Т-лимфоцитов периферической крови

Препараты метафазных хромосом получили в соответствии с протоколом, принятым в лаборатории, который включает четыре последовательных этапа: культивирование клеток до стадии метафазы, гипотоническую обработку метафазных клеток, фиксацию метафазных пластинок и приготовление препаратов хромосом [11]. После раскапывания клеточной суспензии стекла сушили при комнатной температуре, затем хранили до флуоресцентного окрашивания в морозильной камере при температуре -20°C [12].

Методика 24-цветного флуоресцентного окрашивания метафазных хромосом (M-FISH)

Комплексные транслокации, включающие три и более хромосом, оценивали методом 24-цветного окрашивания (M-FISH) с использованием мультицветных зондов производства компании MetaSystems (Германия). В процессе флуорес-

Таблица 1. Частота транслокаций, оцененная методом M-FISH, в Т-лимфоцитах у жителей Южного Урала, подвергшихся хроническому облучению**Table 1.** Frequency of translocations evaluated using M-FISH in T-lymphocytes of the chronically exposed residents of the Southern Urals

№ Донора	Пол	Возраст	Доза на ККМ, Гр	Клетки, число	Простые транслокации на 100 клеток	Комплексные транслокации на 100 клеток
1	м	70	0.5	100	1.00	0
2	ж	68	0.7	94	1.06	2.13
3	ж	66	0.8	127	1.57	0
4	ж	83	0.9	92	5.43	1.09
5	ж	73	1.0	69	2.90	0
6	ж	75	1.3	100	4.00	0
7	м	67	1.3	52	3.85	0
8	ж	74	1.4	100	6.00	0
9	м	70	1.8	59	1.69	1.69
10	ж	73	1.9	99	7.07	1.01
11	ж	57	2.1	104	5.77	0
12	ж	78	2.9	100	12.00	1.00
13	м	74	3.1	100	3.00	1.00

Таблица 2. Частота инверсий с вовлечением теломерных районов (метод Q-FISH) в Т-клетках у жителей Южного Урала, подвергшихся хроническому облучению**Table 2.** Frequency of inversions involving telomere regions (Q-FISH method) in T-cells of the chronically exposed residents of the Southern Urals

№ донора	Пол	Возраст	Доза на ККМ, Гр	Клетки, число	Инверсии хрмтдн на 100 клеток	Инверсии хрмсм на 100 клеток	Инверсии сумма на 100 клеток
1	ж	63	0.001	100	9.0	1.0	10.0
2	ж	70	0.008	100	6.0	0	6.0
3	ж	75	0.003	100	5.0	0	5.0
4	ж	62	0.01	100	3.0	0	3.0
5	ж	74	0.40	100	9.0	0	9.0
6	ж	69	0.47	100	4.0	0	4.0
7	ж	69	0.48	100	26.0	0	26.0
8	ж	75	0.80	100	8.0	0	8.0
9	м	71	1.10	100	10.0	0	10.0
10	ж	74	1.41	100	7.0	0	7.0
11	ж	70	1.70	100	6.0	0	6.0
12	ж	71	2.90	100	15.0	1.0	16.0

Примечание. хрмтд – хроматидные инверсии; хрмсм – хромосомные инверсии.

центного окрашивания следовали протоколу, предложенному в работе [18]. Для формирования архива окрашенных изображений использовали автоматический поиск метафаз и оцифровку, которую выполняли на Метафере (Германия). Анализ хромосом осуществляли на микроскопе Axio Imager Z2 с применением программного обеспе-

чения Isis (MetaSystems, Германия), которое оснащено специальными модулями для анализа окрашенных хромосом, позволяющее присвоить псевдоцвета каждой паре и отдельно половым хромосомам. Было обследовано 13 человек, из них четверо мужчин, в возрастном диапазоне от 57 до 83 лет, диапазон доз на ККМ составил от 0.5

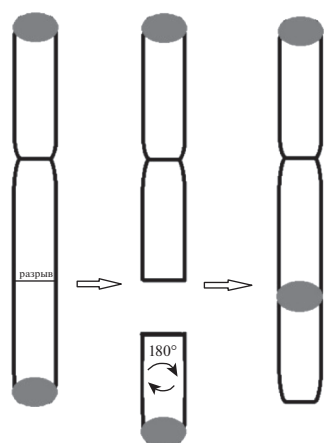


Рис. 1. Механизм образования инверсий с захватом теломерного участка хромосом (теломерный участок обозначен серым цветом).

Fig. 1. Mechanism of inversion development with the involvement of the telomere region of the chromosomes (Q-FISH). Telomere region is highlighted in grey.

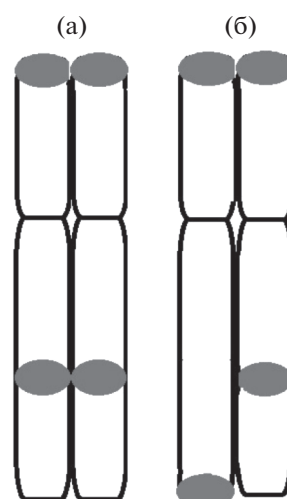


Рис. 2. Хромосомная (а) и хроматидная (б) инверсия (теломерный участок обозначен серым цветом).

Fig. 2. Chromosome (a) and chromatid (b) inversion (Q-FISH). Telomere region is highlighted in grey.

до 3.1 Гр. Кариотипировали от 52 до 127 клеток на каждого обследуемого [19]. Всего было проанализировано 1196 клеток.

Методика флуоресцентной окраски теломер (Q-FISH) и критерии оценки инверсий с участием теломерных участков хромосом

Инверсии хромосом с вовлечением теломерных районов были оценены с применением теломерных зондов Telomere FISH Kit/Cy3 (ДАКО, Дания). Используемая при изготовлении зонда Cy3-конъюгированная пептидная нуклеиновая кислота (ПНК) представляет собой синтетический аналог ДНК, способный связываться с ДНК хромосом по правилам спаривания оснований. В ПНК сахарофосфатный остов заменен нейтральным пептидно-полиамидным остовом, при этом расстояние между основаниями остается точно таким же, как в ДНК. Зонд этого комплекта не распознает субтеломерные последовательности хроматина и, следовательно, позволяет окрасить только теломерные районы хромосом [20]. Подробный протокол Q-FISH окрашивания хромосомных препаратов представлен в работе [21].

Анализ флуоресцентно окрашенных препаратов проводили на микроскопе Axio Imager Z2 (Zeiss, Германия) с фильтрами DAPI и SpO (Spectrum Orange) с использованием программы Isis.

Методом окрашивания теломерных районов хромосом было обследовано 12 человек (один мужчина), в возрасте от 62 до 75 лет, в диапазоне доз на ККМ от 0.001 до 2.9 Гр. Для исследования выбирали метафазы, содержащие 45–46 хромосом без наложений и артефактов, с хорошим раз-

бросом. Изображения оцифровывали, очищали фон. Считали по 100 клеток на одного донора, в ходе исследования всего проанализировали 1200 клеток [22].

В ходе анализа оценивали инверсии хромосом, которые образовались с захватом теломерного участка. Поскольку исследование выполнялось нами впервые, подробно остановимся на критериях выявления инверсий, с применением теломерных зондов. Как известно, инверсии хромосом – стабильные хромосомные aberrации, вызванные поворотом на 180° одного из ее внутренних участков [23]. Если инверсия происходит с захватом теломерного участка, то флуоресцентный сигнал от теломерного зонда смещается по плечу в сторону центромеры, т.е. он становится виден в самом плече хромосомы, а теломерный сигнал на конце хромосомы отсутствует (рис. 1). Аберрации в ходе анализа разделяли на два вида – хроматидные и хромосомные. Хроматидные инверсии определялись, если теломерный сигнал обнаруживался в одной из сестринских хроматид, а вторая выглядела без изменений. В случае обнаружения смещенных теломерных сигналов в двух сестринских хроматидах на одном уровне инверсия считалась хромосомной (рис. 2). Можно соответственно предположить, что хроматидная инверсия образуется в одной из сестринских хроматид после синтетической стадии деления клетки, а хромосомная инверсия – это результат образования инверсии до синтетической стадии, а после – удвоения инвертированной хроматиды в синтетической стадии.

Таблица 3. Частота транслокаций ($M \pm SD$) в Т-лимфоцитах облученных лиц (по дозовым группам)
Table 3. Frequency of translocations ($M \pm SD$) in T-lymphocytes of the exposed individuals (by dose groups)

Дозовые группы	Возраст, лет	Клетки, число	Простые транслокации на 100 клеток $M \pm SD$	Комплексные транслокации на 100 клеток $M \pm SD$
0.5–1.0 Гр ($n = 5$)	72 (66–83)	482	2.39 ± 1.86	0.64 ± 0.95
1.3–3.1 Гр ($n = 8$)	71 (57–78)	714	5.42 ± 3.18 $p = 0.03$ $p1 < 0.001$	0.59 ± 0.67

Примечание. p – достоверное отличие простых транслокаций в дозовых подгруппах; $p1$ – достоверное отличие показателей простых и комплексных транслокаций в подгруппе; $M \pm SD$ – среднее значение \pm стандартное отклонение.

В результатах исследования представлен суммарный показатель частоты инверсий, рассчитанный на 100 клеток.

Статистический анализ

Анализ результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10. Для сравнения двух выборок использовали непараметрический тест Манна–Уитни. Для оценки зависимости транслокаций от дозы облучения на ККМ использовали модель простой парной линейной регрессии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования частоты комплексных транслокаций в Т-лимфоцитах периферической крови облученных на Южном Урале лиц представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у всех обследованных были обнаружены простые транслокации от 1 до 13 на 100 клеток. Только у шести человек из 13 отметили комплексные транслокации, причем у пяти человек было по одной комплексной транслокации, и один человек имел 2 клетки с комплексными перестройками. При сравнении полученных показателей в группе отметили, что простые транслокации встречались достоверно чаще в 6 раз, чем комплексные перестройки хромосом (медианы 3.85 и 0 соответственно, $p < 0.001$).

При анализе зависимости частоты транслокаций от дозы облучения ККМ таковая была отмечена для простых транслокаций (уравнения 1 и 2 соответственно, $p < 0.01$).

$$T_{\text{пр}} = 0.882 + 2.21D \quad (R = 0.6), \quad (1)$$

$$T_{\text{комп}} = 0.334 + 0.18D \quad (R = 0.2), \quad (2)$$

где D – доза облучения на ККМ, $T_{\text{пр}}$ – простые транслокации на 100 клеток, $T_{\text{комп}}$ – комплексные транслокации на 100 клеток.

В табл. 3 представлены результаты оценки частот разных типов транслокаций в двух дозовых подгруппах от 0.5 до 1 Гр и от 1.3 до 3.1 Гр.

Сравнение показателей позволяет отметить, что простые транслокации достоверно чаще встречались с увеличением дозы на ККМ ($p = 0.03$). Комплексные транслокации в разных дозовых подгруппах отмечались с одинаковой частотой, причем в первой дозовой подгруппе они встречались реже в 4 раза, а с увеличением дозы их частота была еще ниже (почти в 10 раз), чем частота простых транслокаций. Достоверное отличие между простыми и комплексными транслокациями было отмечено в дозовой подгруппе от 1.3 до 3.1 Гр ($p < 0.001$).

Результаты оценки частоты инверсий с вовлечением теломерных районов хромосом представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у всех обследованных облученных лиц были обнаружены инверсии с вовлечением теломерных районов хромосом. Диапазон их встречаемости был довольно широким: от 3 до 26 на 100 проанализированных клеток. Обращает на себя внимание тот факт, что достоверно чаще встречались инверсии хроматидные. Хромосомные инверсии отметили только по одной у двух человек: с самой низкой дозой – 0.001 Гр и с максимальной дозой 2.9 Гр. Таким образом, соотношение средних показателей частот хроматидных и хромосомных инверсий составляет, соответственно, 9 : 0.17 на 100 клеток ($p < 0.001$).

Всех обследованных лиц разделили на две дозовые подгруппы – от 0.001 Гр до 0.48 Гр и от 0.8 Гр до 2.9 Гр. Результаты анализа данных по подгруппам представлены в табл. 4.

Анализ частоты инверсий в дозовых подгруппах не выявил зависимости показателей от дозы облучения ККМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в ходе исследования с применением методов молекулярной цитогенетики оценили

Таблица 4. Частота инверсий ($M \pm SD$) в дозовых подгруппах среди обследованных
Table 4. Frequency of inversions ($M \pm SD$) in the examined people (by dose subgroups)

Дозовые Группы, (N=)	Возраст, лет	Инверсии хрмтд на 100 клеток ($M \pm SD$)	Инверсии хрмсм на 100 клеток ($M \pm SD$)	Инверсии все на 100 клеток ($M \pm SD$)
0.001–0.48 (7)	62–75	8.85 \pm 7.96	0.14 \pm 0.38	9.0 \pm 7.99
0.8–2.9 (5)	70–75	9.2 \pm 6.22	0.20 \pm 0.38	9.4 \pm 6.32

Примечание. хрмтд – хроматидные инверсии; хрмсм – хромосомные инверсии; $M \pm SD$ – среднее значение \pm стандартное отклонение.

частоту встречаемости комплексных транслокаций и инверсий в Т-клетках иммунной системы у лиц, подвергшихся хроническому облучению на Южном Урале. Интерес к таким перестройкам вызван тем, что они часто ассоциируются с малигнизацией клеток и различными вариантами болезней у человека. Также известно, что инверсии и транслокации изменяют кроссинговер и сегрегацию хромосом, что может приводить к анеуплоидии или гибели клеток [24, 25].

Некоторое время назад было возможно выявлять хромосомные перестройки с помощью дифференциального окрашивания (GTG) метафазных хромосом, что требовало много времени на анализ и не всегда аберрации можно было выявить. В настоящей работе для обнаружения комплексных хромосомных перестроек с вовлечением ДНК нескольких хромосом был использован высокотехнологичный метод молекулярной цитогенетики – M-FISH.

В результате исследования отметили, что сложные хромосомные перестройки образуются с более низкой частотой по сравнению с простыми транслокациями. Примерно в 6 раз реже встречались комплексные перестройки, в образование которых были вовлечены несколько хромосом. Причем такого типа аберрации были выявлены только у половины обследованных нами хронически облученных людей. Такой эффект можно объяснить, прежде всего, сложным механизмом образования этих аберраций, поскольку необходимо, чтобы процессы разрыва ДНК и репарации одновременно происходили с участием трех и более хромосом, что маловероятно. Также нельзя исключить, что комплексные транслокации могут быть летальны для клеток, если они приводят к нарушению сегрегации хромосом в дочерних клетках при делении.

Для оценки частоты инверсий мы впервые воспользовались возможностями флуоресцентного метода окраски теломерных районов хромосом с помощью локус-специфичных зондов, поскольку в настоящее время установлено, что белки восстановления двойных разрывов ДНК ассоциируются с теломерами [26]. Специалисты лаборатории радиационной генетики УНПЦ РМ сформулировали критерии для хромосомного

анализа, который позволил надежно выявлять инверсии с вовлечением теломер, поскольку при таких перестройках визуализируется теломерный сигнал внутри хромосомного плеча. Разделение инверсий на два типа – хроматидные (теломерный сигнал есть только в одной хроматиде) и хромосомные (сигнал присутствует в обеих хроматидах на одном уровне) позволило нам предположить, что последний вариант может быть летальным для клеток, поскольку хромосомные инверсии встречались достоверно реже (в среднем с частотой 0.17 на 100 клеток). Также нельзя исключить вариант, что хромосома, в которой нет теломерных районов, будет элиминирована в ходе деления, что приведет в итоге к анеуплоидии в сторону уменьшения числа хромосом.

В ходе исследования не было отмечено зависимости частот комплексных транслокаций и инверсий от дозы облучения ККМ. Также мы пока не знаем о воспроизводимости частоты подобных аберраций для одного и того же индивидуума. Вполне вероятно, что для образования таких аберраций имеет существенное значение не только радиационный фактор, а комплекс факторов – фаза клеточного цикла, особенности репарации ДНК, динамика хроматина и многие другие. Именно эти сложные пока для нашего понимания регуляторные механизмы могут лежать в основе вариабельности радиочувствительности среди индивидуумов [27].

Таким образом, в ходе выполненного пилотного исследования нами начата работа по дополнению данных о типах хромосомных аберраций в Т-клетках человека в условиях воздействия хронического ионизирующего излучения. Из полученных результатов видно, что хромосомные аберрации, в основе образования которых лежит механизм “разрыв–слияние”, распределены в среднем примерно так: хроматидные инверсии – 9, простые транслокации – 5, комплексные транслокации – 0.6, хромосомные инверсии – 0.2 (показатели на 100 клеток). За основу мы взяли средние показатели, отмеченные в высокодозовых подгруппах обследованных людей (табл. 2 и 4). Эти показатели будут конкретизированы в будущем, при расширении выборки обследованных облученных жителей Южного Урала, и получен-

ные данные могут быть использованы в дальнейшем для подтверждения модели многоударных разрывов хромосом в реализации биологических эффектов ионизирующей радиации, для уточнения модели онкопрогрессии клеток, а также при комплексном изучении мутационного процесса у человека.

Несмотря на большую популярность исследований в области генома и структуры генов в последнее время считаем, что изучать структуру хромосом и частоту хромосомных мутаций цитогенетическими методами важно и актуально для понимания того, как гены взаимодействуют друг с другом, каковы биологические механизмы их активности (или наоборот) на хромосомном уровне [28].

ВЫВОДЫ

1. У всех обследованных лиц с дозами облучения от 0.5 до 3.1 Гр на ККМ выявили простые транслокации от 1 до 13 на 100 клеток. Только у половины обследованных людей выявили комплексные транслокации от 1 до 2 на 100 клеток.

2. У облученных лиц в диапазоне доз на ККМ от 0.001 до 2.9 Гр инверсии с вовлечением теломерных районов хромосом обнаружены в диапазоне от 1 до 26 на 100 клеток. Большинство инверсий присутствовало только в одной сестринской хроматиде. У двоих человек выявили по одной хромосомной инверсии.

3. Хромосомные инверсии либо летальны для дочерних клеток, либо в процессе деления аберрантные хромосомы элиминируются, что может приводить к анеуплоидии в дочерних клетках.

4. Не выявили дозовой зависимости для комплексных транслокаций и инверсий в клетках обследованных лиц.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа была поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) совместно с Правительством Челябинской области, договор № 20-44-740007\20 от 28.01.2021.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Iourov I.Y., Yurov Y.B., Vorsanova S.G. et al.* Chromosome Instability, Aging and Brain Diseases // *Cells*. 2021. V. 10. P. 1256.
2. *Льюин Б.* Гены. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2011. 896 с. [*L'yuin B.* Geny. M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2011. 896 s. (In Russ.)]
3. *Thompson L.H.* Recognition, signaling, and repair of DNA double-strand breaks produced by ionizing radi-

ation in mammalian cells: The molecular choreography // *Mutat. Res.* V. 751. 2012. P. 158–246.

4. *Venkatesan S., Natarajan A.T., Hande M.P.* Chromosomal instability-mechanisms and consequences // *Mutat. Res. Gen. Toxicol. Environ. Mutagen.* 2015. V. 793. P. 176–184.
5. *Bunting S.F., Nussenzweig A.* End-joining, translocations and cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2013. V. 13. № 7. P. 443–454.
6. Публикация 103 Международной Комиссии по радиационной защите (МКРЗ): Пер с англ. / Под общей ред. М.Ф. Киселёва и Н.К. Шандалы. М.: Изд. ООО ПКФ “Алана”, 2009. [Publikaciya 103 Mezhnunarodnoj Komissii po radiacionnoj zashchite (MKRZ): Per s angl. / Pod obshchej red. M.F. Kiselevyova i N.K. SHandaly. M.: Izd. OOO PKF “Alana”, 2009 (In Russ.)]
7. *Ray F.A., Zimmerman E. et al.* Directional genomic hybridization for chromosomal inversion discovery and detection // *Chromosome Res.* 2013. V. 21. P. 165–174.
8. *Livingston G.K., Ryan T., Smith T.L. et al.* Detection of Simple, Complex, and Clonal Chromosome Translocations Induced by Internal Radioiodine Exposure: A Cytogenetic Follow-Up Case Study after 25 Years // *Cytogen. Genome Res.* 2019. V. 159. P. 169–181.
9. *Luxton J., McKenna M., Lewis A. et al.* Telomere Length Dynamics and DNA Damage Responses Associated with Long-Duration Spaceflight // *Cell Rep.* 2020. V. 33. Issue 10.
10. Последствия радиоактивного загрязнения реки Теча / Под ред. проф. А.В. Аклеева. Челябинск, 2016. 400 с. [Consequences of radioactive contamination of the Techa river. Chelyabinsk, 2016. 400 s. (In Russ.)]
11. *Vozilova A., Shagina N., Degteva M. et al.* Chronic radioisotope effects on residents of the Techa river (Russia) region: cytogenetic analysis more than 50 years after onset of exposure // *Mutat. Res.* 2013. V. 756. № 1–2. P. 115–118.
12. *Vozilova A., Shagina N., Degteva M. et al.* FISH analysis of translocations induced by chronic exposure to Sr radioisotopes: second set of analysis of the techa river cohort // *Radiat. Prot. Dosim.* 2014. V. 159. № 1–4. P. 34–37.
13. *Ахмадуллина Ю., Возилова А., Аклеев А.* Исследование повреждений ДНК лимфоцитов периферической крови методом микроядерного теста у жителей прибрежных сел реки Течи, подвергшихся хроническому облучению внутриутробно и постнатально // *Генетика.* 2020. Т. 56. № 4. С. 463–470. [*Akhmadullina Yu., Vozilova A., Akleev A.* Study of the DNA damage in peripheral blood lymphocytes using micronucleus test in residents of the Techa riverside villages who were chronically exposed in utero and postnatally // *Genetika.* 2020. V. 56. № 4. P. 463–470 (In Russ.)]
14. *Дёгтева М.О., Шишкина Е.А., Толстых Е.И. и др.* Использование методов ЭПР и FISH для реконструкции доз у людей, облучившихся на реке Теча // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2017. Т. 57. № 1. С. 30–41. [*Dyogteva M.O., Shishkina E.A., Tolstykh E.I. i dr.* Ispol'zovanie metodov EPR i FISH dlya rekonstrukcii doz u lyudej, obluchivshihsiya na reke Techa //

- Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya. 2017. V. 57. № 1. P. 30–41 (In Russ.)]
15. *Bailey S.M., Bedford J.S.* Studies on chromosome aberration induction: What can they tell us about DNA repair? // *DNA Repair*. 2006. V. 5. P. 1171–1181.
 16. *Iourov Ivan Y., Vorsanova S.G. et al.* The Cytogenomic “Theory of Evrything” chromohelikosis may underlie chromosomal instability and mosaicism in disease and aging // *Int. J. Sci.* 2020. V. 21. P. 8328.
 17. *Degteva M.O., Napier B.A., Tolstykh E.I. et al.* Enhancements in the Techa River Dosimetry System: TRDS-2016D Code for Reconstruction of deterministic estimates of dose from environmental exposures // *Health Physics*. 2019. V. 117. № 4. P. 378–387.
 18. *MacKinnon R.N., Chudoba I.* The Use of M-FISH and M-BAND to Define Chromosome Abnormalities // *Cancer Cytogen.* 2011. P. 203–218.
 19. *Возилова А.В.* Диагностика хронических лейкозов с применением методов молекулярной цитогенетики. Особенности методологии // *Мед. генетика*. 2018. Т. 17. № 2. С. 24–28. [*Vozilova A.V.* Diagnosis of chronic lymphocytic leukemias by means of methods of molecular cytogenetics. Characteristics of the methodology // *Medicinskaya genetika*. 2018. V. 17. № 2. P. 24–28 (In Russ.)]
 20. *Nielsen P.E., Egholm M., Berg R.H., Buchardt O.* Sequence-selective recognition of DNA by strand displacement with a thymine-substituted polyamide // *Sci.* 1991. V. 254. № 5037. P. 1497–1500.
 21. *Perner S., Brüderlein S., Hasel C. et al.* Quantifying telomere lengths of human individual chromosome arms by centromere-calibrated fluorescence in situ hybridization and digital imaging // *Am. J. Pathol.* 2003. V. 163. Issue 5. P. 1751–1756.
 22. *Кривошчапова Я.* Изучение длины теломер в Т-лимфоцитах человека // *Генетика человека и патология: Актуальные проблемы клинической и молекулярной цитогенетики*. Сб. науч. тр. 2019. С. 32–33. [*Krivoshchapova Ya.* Izuchenie dliny telomer v T-limfocitah cheloveka // *Genetika cheloveka i patologiya: Aktual'nye problemy klinicheskoy i molekulyarnoy citogenetiki*. Sbornik nauchnyh trudov. 2019. S. 32–33 (In Russ.)]
 23. *Puig M., Casillas S., Villatoro S. et al.* Human inversions and their functional consequences // *Briefings in Functional Genomics*. 2015. V. 14. № 5. P. 369–379.
 24. *Wilch E.S., Morton C.C.* Historical and Clinical Perspectives on Chromosomal Translocations // *Advanc. Experim. Med. Biol.* 2018. V. 1044. P. 1–14.
 25. *Бородин П., Торгашева А.* Хромосомные инверсии в клетке и эволюции // *Природа*. 2011. № 1. С. 19–26. [*Borodin P., Torgasheva A.* Hromosomnye inversii v kletke i evolyucii // *Priroda*. 2011. № 1. P. 19–26 (In Russ.)]
 26. *Bailey S.M.* Telomeres and double-strand breaks – all’s well that “ends” well // *Radiat. Res.* 2008. V. 1. P. 1–7.
 27. *Terzoudi G., Hatzi V., Donta-Bakoyianni C. et al.* Chromatin dynamics during cell cycle mediate conversion of DNA damage into chromatid breaks and affect formation of chromosomal aberrations: biological and clinical significance // *Mutat. Res.* 2011. Jun 3. V. 711. № 1–2. P. 174–186.
 28. *Little M.P., Kwon D., Doi K. et al.* Association of chromosome translocation rate with low dose occupational radiation exposures in U.S. radiologic technologists // *Radiat. Res.* 2014. V. 182. № 1. P. 1–17.

Investigation of the Frequency of Inversions and Complex Translocations in T-Lymphocytes in Irradiated Residents of the Southern Urals

A. V. Vozilova^{a,#} and Ya.V. Krivoshchapova^a

^a *Ural Scientific and Practical Center of Radiation Medicine of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Chelyabinsk, Russia*

[#] *E-mail: vozilova@urcrm.ru*

Chromosome aberrations are the example of mutation process that happens at the chromosome level of DNA packing. The occurrence of inversions and complex translocations is not studied well enough due to the complexity of their detection methods. It is known that ionizing radiation is one of the factors that increases the frequency of CA. The objective of the pilot research was to study the frequency of inversions with involvement of telomere regions of the chromosomes and complex translocations in T-cells of 25 chronically exposed residents of the Southern Urals. The studied individuals were subdivided into two groups. In the first group consisting of 12 exposed people (11 women and 1 man) inversions were studied with Q-FISH in. Doses ranged from 0.001 Gy to 2.9 Gy. In the second group comprising 13 people (9 women, 4 men) complex translocations were analyzed with M-FISH in. Doses ranged from 0.5–3.1 Gy. The groups did not overlap. As a result of the analysis it was revealed that complex translocations occur 6 times less frequently than simple ones ($p < 0.001$). Chromatid variants of inversions predominated as compared to chromosome ones (9:0.17 per 100 cells, $p < 0.001$). No dependence of the studied parameters on exposure dose to red bone marrow was noted.

Keywords: chromosomal aberrations, complex translocations, inversions, telomeres, ionizing radiation, fluorescent in situ hybridization, FISH, Techa river

**МОДИФИКАЦИЯ
РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ**

УДК 616-03:615:599.323.4:57.084.1:539.1.047

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НАФАЗОЛИНА И ФИЛГРАСТИМА
ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ РАДИАЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ****© 2022 г. Д. Б. Пономарев^{1,*}, Д. В. Ремизов¹, А. Ю. Кондаков¹, И. С. Драчёв¹,
П. В. Тихомиров¹, В. С. Кудряшов¹**¹ *Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины МО РФ,
Санкт-Петербург, Россия***E-mail: gniiivm_2@mil.ru*

Поступила в редакцию 21.02.2022 г.

После доработки 19.04.2022 г.

Принята к публикации 27.04.2022 г.

В экспериментальных исследованиях на мышах изучено влияние препаратов нафазолин и филграстим при изолированном и совместном применении на течение и исход комбинированного радиационно-механического поражения. Установлено, что у мышей, подвергнутых воздействию ионизирующего излучения в дозе ЛД_{50/30} с последующим нанесением механической травмы, препараты нафазолин и филграстим в условиях изолированного применения снижают выраженность нарушений костномозгового кроветворения и пролиферативной активности гемопоэтических клеток, способствуя увеличению выживаемости животных на 20 и 30% соответственно. Значимый защитный эффект при указанном варианте комбинированного поражения оказывает сочетанное применение нафазолина (профилактически за 15 мин до воздействия) и филграстима (в течение 10 сут после облучения), характеризующийся увеличением выживаемости мышей на 50%, снижением выраженности пострадиационной лейкопении, усилением колониобразования и миелопоэза.

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, комбинированное радиационно-механическое поражение, нафазолин, ионизирующие излучения, острое радиационное поражение, филграстим, эндогенное колониобразование

DOI: 10.31857/S0869803122040099

Особенность патологии при комбинированных радиационных поражениях (КРП) заключается в одновременном или последовательном воздействии на организм двух или более качественно разнородных экстремальных факторов и, как следствие, усиление, по сравнению с однофакторным поражением, тяжести общих и местных патологических изменений [1, 2].

Одним из патологических процессов, оказывающих ключевое влияние на течение и исход острых радиационных поражений (ОРП) и требующих раннего неотложного вмешательства, является нарушение системы гемо- и иммунопоэза [3–5]. При КРП усугубляются признаки лучевого панцитопенического синдрома, инфекционных осложнений и кровоточивости, признаки нелучевых компонентов КРП становятся более выраженными, развивается раневая инфекция, возрастает вероятность возникновения токсико-септических осложнений, прогрессирует полиорганная недостаточность, что увеличивает вероятность летального исхода [6–8]. Эти обстоятельства позволяют

рассматривать КРП как актуальный, а по ряду признаков – особый вид патологии. В связи с вышеизложенным существенно возрастает роль фармакологических средств в патогенетической и симптоматической терапии состояний, формирующихся в результате действия комплекса поражающих факторов.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы в разработке средств и методов профилактики и лечения изолированных радиационных поражений, патологические процессы, возникающие при КРП, тяжело поддаются фармакологической коррекции и требуют постоянного совершенствования подходов к их терапии [9–14].

К настоящему времени общепризнаны целесообразность и необходимость применения после лучевого воздействия колониестимулирующих факторов с целью коррекции постлучевых нарушений гемопоэза [15–18]. Тем не менее в контексте применения цитокинов в лечении радиационных поражений существует мнение, что грану-

лоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) является не в полной мере обоснованным или единственно возможным выбором для лечения пораженных, подвергшихся общему облучению в дозе более 3 Гр и при наличии механической травмы и/или ожога [16]. Одной из возможностей улучшения результатов лечения является введение Г-КСФ с другими лекарственными препаратами [15, 17, 18]. Совместное применение Г-КСФ с фармакологическими средствами, обладающими радиозащитным действием, может оказаться более эффективным вследствие синергизма, и эффект сочетанного применения будет превосходить результат, ожидаемый при изолированном применении каждого из препаратов.

В связи с этим цель настоящей работы состояла в оценке эффективности применения нафазолина и филграстима на модели комбинированного радиационно-механического поражения (КРМП).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

В работе использовали нелинейных мышей-самцов массой 18.0–20.0 г. Животных получали из ФГУП “Питомник лабораторных животных “Рапполово” Национального исследовательского центра “Курчатовский институт” (Россия, Всеволожский р-н, Ленинградская обл., д. Рапполово). В течение двух недель мышей содержали в условиях карантина. При работе с экспериментальными животными соблюдали требования и условия, изложенные в нормативно-правовых документах о порядке проведения экспериментальных работ с применением животных [19].

Моделирование КРМП осуществляли в соответствии с требованиями “Методических указаний по отбору лекарственных средств и разработке на их основе новых методов лечения комбинированных радиационных поражений” [20]. Перед началом эксперимента шерсть на спине животных коротко сбривали при помощи машинки для стрижки волос.

Животных подвергали воздействию внешнего однократного равномерного γ -излучения на установке “ИГУР-1” в дозе ЛД_{50/30} – 6.0 Гр, при мощности дозы 0.998 Гр/мин. Распределение поглощенной дозы в теле животного определяли фантомно-дозиметрическим методом. По данным дозиметрии в различных точках по длине и по глубине фантома результаты измерений различаются не более чем на 10%. Для контроля поглощенной дозы применяли дозиметр ИД-11. Сертификат калибровки поля излучения – RU 01 № 210/168-2020 от 06.07.2020 г., выданный ФГУП “ВНИИМ им. Д.И. Менделеева”.

Через 5–10 мин после воздействия ионизирующего излучения (ИИ) животным всех групп с

КРМП проводили общую анестезию путем внутримышечного введения раствора Золетил 50 (Virbac Sante Animale, Франция) в дозе 20 мг/кг. Механический компонент КРП моделировали путем кругового иссечения кожи и подкожной клетчатки спины, площадью 7–10% поверхности тела [20, 21].

В работе использовали филграстим – препарат Зарсио® (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), производства IDT Biologika (Германия), раствор для внутривенного и подкожного введения, 30 млн ЕД (0,300 мг) в 0.5 мл. Препарат вводили мышам подкожно в дозе 5 мкг/кг (0.1 мкг/мышь), ежедневно 1 раз в 12 ч в течение 10 сут после облучения. В качестве средства, повышающего устойчивость организма к действию ИИ, выбран нафазолин – радиопротектор из группы имидазолинов, α 2-адреномиметик (ФГУП “Московский эндокринный завод”, Россия) [22]. Препарат вводили внутрибрюшинно однократно в виде водного раствора в дозе 5 мг/кг за 15 мин до облучения. В качестве растворителя использовали воду для инъекций производства ООО “Гротекс” (Россия), а также в качестве “плацебо” для введения животным контрольной группы.

Эффективность препаратов оценивали по их влиянию на выживаемость и среднюю продолжительность жизни (СПЖ) павших животных. Количество лейкоцитов в периферической крови определяли с помощью автоматического гемоанализатора Abacus Junior (Австрия). Пробы крови забирали после декапитации в количестве 0.3–0.4 мл в микропробирку, содержащую ЭДТА. Определение гематологических показателей осуществляли непосредственно после взятия крови.

Влияние лекарственных препаратов на постлучевое изменение костномозгового кроветворения оценивали путем определения количества миелокариоцитов в костном мозге на 9-е сутки после облучения. Для забора костного мозга животных подвергали декапитации. Извлекали бедренную кость, срезали ее проксимальный конец до вскрытия костномозгового канала. Готовили суспензию клеток, смешивая в пробирке 0.02 мл пунктата с 0.4 мл 3%-ного раствора ледяной уксусной кислоты. Содержание миелокариоцитов во взвеси определяли в камере Горяева [23, 24].

Колониеобразующую способность стволовых кроветворных клеток костного мозга оценивали с использованием методики эндогенного колониобразования. Подсчет выросших на селезенке мышей колониобразующих единиц (КОЕс) осуществляли на 9-е сутки после облучения животных. Извлеченные селезенки взвешивали, фиксировали в жидкости Буэна и подсчитывали число эндогенных колоний [25, 26].

Полученные данные подвергали математической обработке методами вариационной стати-

стики [27, 28]. Достоверность различий при сравнении независимых групп оценивали с использованием критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что облучение в дозе 6 Гр вызывало гибель 50% экспериментальных животных при СПЖ 17.1 ± 3.2 сут. Механическая рана существенно отягощала течение ОРП. Выживаемость животных в условиях КРМП составляла 30%, при СПЖ – 14.1 ± 1.2 сут. Курсовое применение филграстима (Г-КСФ) оказывало положительное влияние на течение и исход КРМП и способствовало увеличению выживаемости экспериментальных животных в 1.7 раза (до 50%), с увеличением СПЖ более чем на 4 сут (в среднем – 18.5 ± 1.6 сут). Изолированное введение нафазолина мышам с КРМП способствовало снижению числа случаев постлучевой гибели экспериментальных животных в 2 раза, СПЖ возрастала с 14.1 ± 1.2 сут до 16.3 ± 3.3 сут.

В то же время терапевтическое применение Г-КСФ в условиях однократного профилактического введения нафазолина оказывало более выраженное влияние на выживаемость подопытных мышей, способствуя увеличению количества благоприятных исходов в 2.6 раза (до 80%). Средняя продолжительность жизни павших животных в течение 30 сут после воздействия при этом возрастала в 1.6 раза и составила 22.2 ± 4.9 сут по сравнению с контрольной группой животных, не получавших препараты.

Оценку влияния препаратов на постлучевое восстановление кроветворения проводили посредством анализа изменения значений гематологических показателей периферической крови облученных животных, а также с помощью метода эндогенного колониеобразования на селезенке.

Полученные результаты свидетельствуют, что КРМП приводит к развитию более глубокой степени лейкопении, что обусловлено повышением потребления лейкоцитов в результате развития местной и системной воспалительной реакции. Как видно из табл. 1, облучение вызывало снижение числа лейкоцитов периферической крови по сравнению со значениями, зарегистрированными до облучения: к 3-м суткам – в 3.9 раза ($8.2 \pm 1.9 \times 10^9$ /л до $2.1 \pm 0.8 \times 10^9$ /л), к 7-м суткам – в 12 раз (до $0.7 \pm 0.3 \times 10^9$ /л). С 14-м суткам исследования количество лейкоцитов начинало восстанавливаться и к 21-м суткам достигало $6.2 \pm 2.0 \times 10^9$ /л, что, тем не менее, оставалось в 1.3 раза ниже, чем до облучения.

В условиях КРМП снижение числа лейкоцитов было более выраженным, чем при изолированном воздействии ИИ. Так, через 3 сут после облучения количество лейкоцитов у животных с

Таблица 1. Влияние сочетанного применения нафазолина и Г-КСФ на выживаемость и СПЖ при КРМП ($n = 10, M \pm m$)

Table 1. The effectiveness of naphazoline and G-CSF co-administration survival and MST in CRMI ($n = 10, M \pm m$)

Экспериментальная группа	Выживаемость, %	СПЖ, сут
Облучение	50 ± 16	17.1 ± 3.2
КРМП (Контроль)	30 ± 15	14.1 ± 1.2
КРМП + Г-КСФ	50 ± 16	$18.5 \pm 1.6^*$
Нафазолин + КРМП	60 ± 14	16.3 ± 3.3
Нафазолин + КРМП + Г-КСФ	$80 \pm 13^*$	$22.2 \pm 4.9^*$

* Различия достоверны ($p < 0.05$) по сравнению с группой “Контроль”.

КРМП было почти в 2 раза ниже по сравнению со значением данного показателя у животных, которым не наносили механической раны. На 7-е сутки после КРМП наблюдали дальнейшее прогрессирование постлучевой лейкопении (до $0.3 \pm 0.1 \times 10^9$ /л) с сохранением вышеописанных различий между группами. В последующие сроки наблюдения у животных всех экспериментальных групп имело место постепенное восстановление количества лейкоцитов в периферической крови. Однако содержание лейкоцитов в периферической крови у животных с КРМП оставалось к 14-м суткам – в 2 раза, а к 21-м суткам – в 1.5 раза ниже по сравнению со величинами, полученными у животных с изолированным облучением.

Курсовое введение препарата филграстим животным с КРМП способствовало менее выраженному снижению числа лейкоцитов в ранние сроки исследования (по сравнению с животными контрольной группы в 3 раза на 3-и сутки и в 7.6 раза на 7-е сутки), а также скорейшему восстановлению числа клеток в последующем (табл. 2).

При применении нафазолина динамика изменения числа лейкоцитов у подопытных животных с механической раной соответствовала таковой при курсовом применении Г-КСФ, хотя восстановление кроветворения у мышей, которым вводили радиопротектор, происходило медленнее. Установлено, что к 3-м суткам число лейкоцитов у мышей, получавших нафазолин, было почти в 3 раза, а к 7-м суткам – в 6 раз выше, чем у контрольных животных, с постепенным нивелированием вышеуказанных различий к 21-м суткам наблюдения.

Сочетанное применение нафазолина и филграстима у облученных мышей с КРМП обеспечивало защиту клеток “белой” крови, проявляющуюся в менее выраженном снижении числа лейкоцитов, относительно группы Контроль. Минимальные значения показателя зарегистрированы на 7-е сут-

Таблица 2. Влияние сочетанного применения нафазолина и Г-КСФ на количество лейкоцитов периферической крови, при КРМП ($n = 12, M \pm m$)

Table 2. The effect of naphazoline and G-CSF co-administration on peripheral blood leukocytes in CRMI ($n = 12, M \pm m$)

Экспериментальная группа	Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$, на срок наблюдения				
	фон (до облучения)	3 сут	7 сут	14 сут	21 сут
Облучение	8.2 ± 1.9	$2.1 \pm 0.8^\#$	$0.7 \pm 0.3^\#$	3.0 ± 1.8	6.2 ± 2.0
КРМП (Контроль)		$0.9 \pm 0.3^\#$	$0.3 \pm 0.1^\#$	$1.5 \pm 0.4^\#$	3.9 ± 1.2
КРМП + Г-КСФ		$2.8 \pm 1.4^\#$	$2.3 \pm 1.4^\#$	3.6 ± 1.5	6.0 ± 2.1
Нафазолин + КРМП		$2.6 \pm 1.5^\#$	$1.8 \pm 0.7^\#$	$2.4 \pm 0.7^\#$	4.4 ± 1.5
Нафазолин + КРМП + Г-КСФ		$4.3 \pm 1.5^*$	$3.9 \pm 1.5^*$	5.7 ± 2.1	7.3 ± 1.7

* Различия достоверны ($p < 0.05$) по сравнению с группой “Контроль”; # различия достоверны ($p < 0.05$) по сравнению с фоновыми значениями (до облучения).

ки и составляли 47.5% от фона (до облучения). В последующих исследованиях у мышей данной группы было зарегистрировано более интенсивное, по сравнению с контролем, восстановление уровня лейкоцитов периферической крови, и к 21-м суткам значение показателя у них было лишь в 1.1 раза ниже, чем до облучения.

Исследование эндогенного колониобразования показало, что масса селезенки у мышей с КРМП соответствовала таковой у облученных животных (табл. 3). Курсовое применение Г-КСФ способствовало незначительному увеличению массы органа относительно значений показателя у контрольной группы мышей с КРМП. Применение нафазолина также не оказывало существенного влияния на изменение массы селезенки.

Наибольшие значения массы селезенки выявлены у мышей, составляющих группу с КРМП, получавших нафазолин и Г-КСФ. В среднем значение показателя у мышей данной группы было

выше, чем у облученных животных в 1.3 раза, и в 1.2 раза выше, чем у животных с КРМП, не получавших лечение.

При подсчете количества эндогенных колоний, образовавшихся на поверхности селезенки, установлено, что у животных групп “Облучение” и “КРМП (контроль)” их число составило в среднем 10 и 9 абс. ед. соответственно. Профилактическое применение нафазолина в группе животных с КРМП не оказывало существенного влияния на данный показатель. Тем не менее курсовое применение Г-КСФ после КРМП вызывало прирост числа образовавшихся колоний в 1.5 раза, тогда как при сочетанном применении нафазолина и Г-КСФ отмечено более чем двукратное увеличение их числа (в 2.4 раза по сравнению с животными контрольной группы с КРМП), что свидетельствует о выраженном позитивном влиянии данной комбинации препаратов на постлучевое восстановление кроветворения (табл. 3).

При оценке влияния препаратов на количество миелокариоцитов в костном мозге выявлено, что количество клеток у облученных мышей составляло в среднем $389.7 \pm 39.2 \times 10^9/\text{л}$, у животных с КРМП – в 1.2 раза меньше ($311.1 \pm 47.4 \times 10^9/\text{л}$). При применении нафазолина или препарата Г-КСФ количество миелокариоцитов у животных с КРМП увеличивалось – в 1.3 и 2.5 раза соответственно по сравнению с группой Контроль. В условиях сочетанного применения препаратов отмечали увеличение числа клеток в 3.7 раза (до $1146.7 \pm 86.9 \times 10^9/\text{л}$), что свидетельствует об их выраженном позитивном влиянии на гемопоэз у животных с КРМП (табл. 4).

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют, что при КРМП терапевтическое применение Г-КСФ, при условии однократного профилактического применения нафазолина, обладает более выраженной специфической активностью, по сравнению эффектом изолирован-

Таблица 3. Влияние сочетанного применения нафазолина и Г-КСФ на показатели экстрамедуллярного кроветворения при КРМП ($n = 10, M \pm m$)

Table 3. The effect of naphazoline and G-CSF co-administration on extramedullar hemapoiesis' parameters in CRMI ($n = 10, M \pm m$)

Экспериментальная группа	Вес селезенки, мг	Количество КОЕс, абс. ед.
Облучение	36.8 ± 4.1	10 ± 2
КРМП (Контроль)	38.7 ± 7.5	9 ± 3
КРМП + Г-КСФ	41.3 ± 10.5	15 ± 6
Нафазолин + КРМП	39.6 ± 11.7	11 ± 4
Нафазолин + КРМП + Г-КСФ	47.3 ± 10.6	$22 \pm 5^*$

* Различия достоверны ($p \leq 0.05$) по сравнению с группой “Контроль”.

Таблица 4. Влияние применения нафазолина и Г-КСФ на количество миелокариоцитов в костном мозге мышей на 9-е сутки после КРМП ($n = 10, M \pm m$)

Table 4. The effect of naphazoline and G-CSF co-administration on myelocariocyte count in mice bone-marrow for 9 days in CRMI ($n=10, M \pm m$)

Экспериментальная группа	Количество миелокариоцитов, $10^9/\text{л}$
Облучение	389.7 ± 39.2
КРМП (Контроль)	311.1 ± 47.4
КРМП + Г-КСФ	$768.5 \pm 52.9^*$
Нафазолин + КРМП	405.9 ± 41.1
Нафазолин + КРМП + Г-КСФ	$1146.7 \pm 86.9^*$

* Различия достоверны ($p \leq 0.05$) по сравнению с группой "Контроль".

ного применения изучаемых фармакологических средств.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о развитии у облученных животных с механической раной панцитопении, одним из ведущих механизмов которой является угнетение "белого" ростка кроветворения. Эти данные согласуются с имеющимися в литературе сведениями о том, что подавление функциональной активности системы кроветворения является одним из важнейших звеньев патогенеза лучевого поражения организма, в том числе при КРП, в значительной степени определяющим характер течения и исход поражения [2, 29].

Одним из перспективных направлений повышения эффективности борьбы с миелодепрессией лучевой этиологии является применение Г-КСФ, механизм действия которого направлен на стимуляцию восстановления костномозгового кроветворения, преимущественно за счет регуляции процессов пролиферации, дифференцировки и созревания миелоидных предшественников нейтрофильных гранулоцитов [15, 30–32].

Как показали проведенные исследования, КРМП приводит к гибели 70% животных, тогда как выживаемость мышей, получавших курсовое лечение Г-КСФ, к 30-м суткам наблюдения составила 50%. При этом у данной группы животных значение СПЖ возрастало на 4.4 сут по сравнению с контролем. Нафазолин, при введении за 15 мин до облучения, повышал выживаемость животных на 30%, а СПЖ на – 2.2 сут. Важно отметить, что сочетанное применение радиопротектора нафазолина и филграстима оказывало более выраженное положительное влияние на выживаемость экспериментальных мышей, уве-

личивая количество благоприятных исходов на 50% (до 80%), а СПЖ – на 8.1 сут (до 22.2 сут).

Нарушения, вызванные КРМП, существенным образом модифицируют адаптационную реакцию организма. Так, при исследовании количества лейкоцитов периферической крови установлено, что нанесение механической травмы одновременно с облучением не приводило к характерному для травмированных животных лейкоцитозу. В течение первых трех суток после КРМП количество лейкоцитов в крови не превышало $0.9 \times 10^9/\text{л}$, а в последующие сроки снижалось до $0.3 \times 10^9/\text{л}$. Число лейкоцитов при КРМП было ниже по сравнению с изолированным облучением, что, вероятно, связано с мобилизацией пула сохранившихся после облучения циркулирующих лейкоцитов в зону повреждения [33].

Применение препаратов и их комбинации оказывало положительный эффект на клетки периферической крови мышей с КРМП, что проявлялось в снижении в ранние сроки после комбинированного поражения выраженности пострадиационной лейкопении (в 6–13 раз) за счет благоприятного влияния на динамику восстановления числа лейкоцитов. Анализ числа лейкоцитов в периферической крови леченных мышей с КРМП свидетельствует об активации гемопоэза, вероятно, обусловленной повышением выживаемости стволовых клеток в лимфоидных органах, в частности в селезенке, что может быть связано с изменением соотношения активности костномозгового и селезеночного кроветворения.

Исследуемые фармакологические средства оказывали корригирующее действие на выход эндогенных колоний и прирост массы селезенки. Так, на 9-е сутки после КРМП у леченых животных, получавших Г-КСФ, масса селезенки была в 1.1 раза, а количество КОЕс в 1.7 раза больше, чем в группе контроля. Сопоставимые значения показателей были получены и у мышей с КРМП, получавших нафазолин. Однако профилактическое применение нафазолина с последующим курсовым введением Г-КСФ обеспечивало прирост массы селезенки в 1.3 раза и более чем двукратное увеличение числа КОЕс, что свидетельствует о выраженном позитивном влиянии данной комбинации препаратов на восстановление костномозгового кроветворения. Анализ зависимости массы селезенки от количества КОЕс позволяет интерпретировать полученные результаты с точки зрения пролиферативной активности стволовых клеток, формирующих колонии. Увеличение массы органа может свидетельствовать о повышении пролиферативной активности стволовых клеток, а также об увеличении выживаемости последних.

Вероятно, что один из механизмов действия Г-КСФ на фоне применения нафазолина опосре-

дован стимуляцией миграции части выживших под влиянием радиопротектора клеток из костного мозга в селезенку. Этот факт объясняет увеличение при применении препарата числа КОЕс, а также клеточности костного мозга и периферической крови [34].

Полученные результаты свидетельствуют, что препарат Г-КСФ и его комбинация с нафазолином являются перспективными для коррекции нарушений, вызванных комбинированным радиационным поражением, и требуют более детального изучения.

ВЫВОДЫ

1. В условиях изолированного применения препараты филграстим и нафазолин способствуют повышению выживаемости мышей, подвергнутых КРМП, увеличивая значение показателя по сравнению с контролем на 20 и 30% соответственно. Кроме того, препараты способствуют увеличению количества лейкоцитов (на 3-и сутки ~ в 3 раза, на 7-е ~ в 6.5 раза), КОЕс (Г-КСФ – 1.7 раза, нафазолин – 1.2 раза), миелокариоцитов (Г-КСФ – 2.5 раза, нафазолин – 1.3 раза).

2. Сочетанное введение препаратов (нафазолин за 15 мин до облучения и филграстим ежедневно 1 раз в 12 ч в течение 10 сут после воздействия) оказывало более значимый корректирующий эффект на исход КРМП, чем изолированное применение, и обеспечивало увеличение выживаемости облученных животных с травмой на 50%, прирост количества лейкоцитов в ранние сроки (на 3-и сутки ~ в 5 раз, на 7-е сутки ~ в 13 раз) способствовал увеличению образования КОЕс в 2.4 раза и миелокариоцитов – в 3.7 раза.

3. Лечебный эффект комплексного применения препаратов при КРМП обусловлен его влиянием на баланс костномозгового и селезеночного кроветворения. Так, сочетанное применение нафазолина с Г-КСФ обеспечивает прирост массы селезенки на 20% и увеличение числа КОЕс на 60% по сравнению с группой Контроль.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Лебеза В.И., Гребенюк А.Н., Бояринцев В.В.* Комбинированные радиационные поражения и их компоненты. СПб.: Фолиант, 2015. 216 с. [*Lebez V.I., Grebenyuk A.N., Boyarincev V.V.* Kombinirovanny'e radiacionny'e porazheniya i ih komponenty'. SPb.: Foliant, 2015. 216 p. (In Russ.)]
2. *Хоруженко А.Ф.* Комбинированные радиационные поражения при чрезвычайных ситуациях мирного и военного времени // Стратегия гражданской защиты: проблемы и исследования. 2014. Т. 4. № 1. С. 310323. [*Khoruzhenko A.F.* Kombinirovanny'e radiacionny'e porazheniya pri chrezvy'chajny'h situatsiyah mirnogo i voennogo vremeni. Strategiya grazhdanskoj
3. *Galstyan I.A., Suvorova L.A., Nadezhina N.M. et al.* Состояние крови в отдаленном периоде острой лучевой болезни // Саратовский науч.-мед. журн. 2013. Т. 9. № 4. С. 882–890. [*Galstyan I.A., Suvorova L.A., Nadezhina N.M. et al.* Blood status in the long-term radiation syndrome // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. V. 9. № 4. P. 882–890. (In Russ.)]
4. *Заветная Г.Л., Берлакова Т.И., Ершова И.Н. и др.* Приоритетные направления научных исследований по проблеме травматического шока // Травма, шок, травматическая болезнь: Республ. сб. науч. тр. СПб., 1993. С. 143–151. [*Zavetnaya G.L., Berlakova T.I., Ershova I.N. et al.* Prioritetny'e napravleniya nauchny'h issledovanij po probleme travmaticheskogo shoka // Travma, shok, travmaticheskaya bolezny': Respubl. sb. nauch. tr. (Conf. proc.). SPb., 1993. P. 143–151. (In Russ.)]
5. *Бритун А.И., Будагов Р.С., Вагнер Е.А. и др.* Комбинированные радиационные поражения: патогенез, клиника, лечение. М.: Медицина, 1992. 288 с. [*Britun A.I., Budagov R.S., Vagner E.A. et al.* Kombinirovanny'e radiacionny'e porazheniya: patogenez, klinika, lechenie. M.: Medicina, 1992. 288 p. (In Russ.)]
6. *Мамотюк Е.М.* Особенности течения восстановительных процессов в организме при комбинированных радиационных поражениях // Экспериментальная и клинич. радиология: Респ. междувед. сб. Киев, 1982. С. 3–7. [*Mamotyuk E.M.* Osobennosti techeniya vosstanovitel'ny'h processov v organizme pri kombinirovanny'h radiacionny'h porazheniyah. E'ksperimental'naya i klinich. radiologiya: Resp. mezhdved. sb. (Conf. proc.) Kiev, 1982. P. 3–7. (In Russ.)]
7. *Cheng T.* Combined Radiation-Burn Injury. Chinese Burn Surgery. Dordrecht: Springer, 2015. P. 313–351. https://doi.org/10.1007/978-94-017-8575-4_13
8. *Будагов Р.С., Ульянова Л.П.* Некоторые последствия системной воспалительной реакции в патогенезе отягощения исходов комбинированных радиационно-термических поражений // Радиационная биология. Радиоэкол. 2005. Т. 45. № 2. С. 191–195. [*Budagov R.S., Ulianova L.P.* Some consequences of systemic inflammatory response in the pathogenesis of aggravation of outcomes of combined radiation and thermal injuries // Radiation Biology. Radioecology. 2005. V. 45. № 2. P. 191–195. (In Russ.)]
9. *Гладких В.Д., Баландин Н.В., Башарин В.А. и др.* Состояние и перспективы развития средств профилактики и лечения радиационных поражений. М.: Комментарий, 2017. 304 с. [*Gladkih V.D., Balandin N.V., Basharin V.A., et al.* Sostoyanie i perspektivy razvitiya sredstv profilaktiki i lecheniya radiacionny'h porazhenij. M.: Kommentarij, 2017. 304 p. (In Russ.)]
10. *Гребенюк А.Н., Гладких В.Д.* Современное состояние и перспективы разработки лекарственных средств для профилактики и ранней терапии радиационных поражений // Радиационная биология. Радиоэкология. 2019. Т. 59. № 2. С. 132–149. [*Grebenyuk A.N., Gladkikh V.D.* Modern condition and prospects for development of medicines for prevention and early treat-

- ment of radiation injures // *Radiation Biology. Radioecology*. 2019. V. 59. № 2. P. 132–149. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S0869803119020085>
11. *Ran X., Shi Ch., Zheng H. et al.* Experimental research on the management of combined radiation-burn injury in China // *Radiat. Res.* 2011. V. 175. № 3. P. 382–389. <https://doi.org/10.1667/RR2198.1>
 12. *DiCarlo A.L., Hatchett R.J., Kaminski J.M. et al.* Medical Countermeasures for Radiation Combined Injury: Radiation with Burn, Blast, Trauma and/or Sepsis. Report of an NIAID Workshop, March 26–27, 2007 // *Radiat. Res.* 2008. V. 169. № 6. P. 712–721. <https://doi.org/10.1667/RR1295.1>
 13. *Mendoza A.E., Neely C.J., Charles A.G. et al.* Radiation combined with thermal injury induces immature myeloid cells // *Shock*. 2012. V. 38. № 5. P. 532–542. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e31826c5b19>
 14. *Чеснакова Е.А., Филимонова М.В., Макачук В.М. и др.* Ингибиторы NOS как средства профилактики и терапии комбинированных радиационно-термических поражений // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019. Т. 59. № 2. С. 200–204. [*Chesnakhova E.A., Filimonova M.V., Makarchuk V.M. et al.* NOS inhibitors as agents for prevention and therapy of combined radiation-thermal injuries // *Radiation Biology. Radioecology*. 2019. V. 59. № 2. P. 132–149. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0869803119020036>
 15. *Hofer M., Pospíšil M., Komůrková D. et al.* Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute radiation syndrome: a concise review // *Molecules*. 2014. V. 19. № 4. P. 4770–4778. <https://doi.org/10.3390/molecules19044770>
 16. *Dainiak N.* Rationale and recommendations for treatment of radiation injury with cytokines // *Health Phys.* 2010. V. 98. № 6. P. 838–842. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e3181b3fce5>
 17. *Гребенюк А.Н., Легеза В.И., Тарумов Р.А.* Радиомитигаторы: перспективы использования в системе медицинской противорадиационной защиты // *Воен.-мед. журн.* 2014. № 6. С. 39–43 [*Grebenyuk A.N., Legeza V.I., Tarumov R.A.* Radiomitigators: prospects for use in medical radiation protection // *Mil. Med. J.* 2014. № 6. P. 39–43. (In Russ.)]
 18. *Халимов Ю.Ш., Гребенюк А.Н., Легеза В.И. и др.* Современное состояние и перспективы совершенствования специализированной медицинской помощи при остром костномозговом синдроме радиационной этиологии // *Воен.-мед. журн.* 2013. № 1. С. 25–32. [*Khalimov Yu.Sh., Grebenyuk A.N., Legeza V.I. et al.* Modern condition and prospects of improvement of the specialized medical aid of acute marrow failure of radiant etiology // *Mil. Med. J.* 2013. № 1. P. 25–32. (In Russ.)]
 19. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях // *Rus-LASA, НП “Объединение специалистов по работе с лабораторными животными”, рабочая группа по переводам и изданию тематической литературы.* СПб., 2012. 48 с. [Direktiva 2010/63/EU Evropejskogo parlamenta i soвета evropejskogo soyuza po ohrane zhivotnyh, ispol'zuemyh v nauchnyh celyah // *Rus LASA, NP “Ob`edinenie specialistov po rabote s laboratorny`mi zhivotny`mi”, rabochaya gruppya po perevodom i izdaniyu tematicheskoy literatury`.* SPb., 2012. 48 p. (In Russ.)]
 20. Методические указания по отбору лекарственных средств и разработок на их основе новых методов лечения комбинированных радиационных поражений. Обнинск: Б.и., 1991. 13 с. [Metodicheskie ukazaniya po otboru lekarstvennyh sredstv i razrabotok na ih osnove novykh metodov lecheniya kombinirovannyh radiacionnyh porazhenij. Obninsk: B.i., 1991. 13 p. (In Russ.)]
 21. *Самохвалов И.М., Селезнёв А.Б., Носов А.М.* Способ моделирования комбинированного радиационно-механического поражения с возможностью применения тактики многоэтапного хирургического лечения // Патент РФ № 2628655. 2016. [*Samohvalov I.M., Seleznyov A.B., Nosov A.M.* Sposob modelirovaniya kombinirovannogo radiacionno-mehanicheckogo porazheniya s vozmozhnost'yu primeneniya takтики mnogoe`tapnogo hirurgicheskogo lecheniya // Patent RF № 2628655. 2016. (In Russ.)]
 22. *Владимиров В.Г., Красильников И.И., Арапов О.В.* Радиопротекторы: структура и функции. Киев: Наук. думка, 1989. 264 с. [*Vladimirov V.G., Krasilnikov I.I., Arapov O.V.* Radioprotektory: struktura i funkcii. Kiev: Nauk. Dumka, 1989. 264 p. (In Russ.)]
 23. *Неменова Ю.М.* Методы лабораторных клинических исследований. М.: Медицина, 1972. 265 с. [*Nemenova Yu.M.* Metody` laboratornyh klinicheskikh issledovaniy. M.: Medicina, 1972. 265 p. (In Russ.)]
 24. *Till J.E., McCulloch E.A.* A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // *Radiat Res.* 1961. V. 14. P. 213–222. <https://doi.org/10.2307/3570892>
 25. Методические рекомендации по вопросам определения численности кроветворных колониеобразующих единиц (КОЕ) с помощью тестов экзогенных и эндогенных селезеночных колоний. Обнинск, 1975. 11 с. [Metodicheskie rekomendacii po voprosam opredeleniya chislennosti krovetvornykh kolonievobrazuyushchih edinic (KOE) s pomoshh'yu testov e`kzogennyh i e`ndogennyh selezenochnyh kolonij. Obninsk, 1975. 11 p. (In Russ.)]
 26. *Гребенюк А.Н., Башарин В.А., Бутомо Н.В. и др.* Практикум по военной токсикологии, радиобиологии и медицинской защите / Под ред. А.Н. Гребенюка. СПб.: Фолиант, 2013. 294 с. [*Grebenyuk A.N., Basharin V.A., Butomo N.V. i dr.* Praktikum po toksikologii i medicinskoj zashhit / Pod red. AN Grebenyuka. Sankt-Peterburg: Foliant, 2013. 294 p. (In Russ.)]
 27. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с. [*Glantz S.* Primer of biostatistics. McGraw-Hill, 1994. 459 p. (In Russ.)]
 28. *Зубов Н.Н., Умаров С.З., Бунин С.А.* Математические методы и модели в фармацевтической науке и практике: Руководство для провизоров и руководителей фармацевтических предприятий (организаций). СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2008. 249 с. [*Zubov N.N., Umarov S.Z., Bunin S.A.* Matematicheskie metody i modeli v farmaceuticheskoy nauke i praktike: Rukovodstvo dlya provizorov i rukovoditelej far-

- macevticheskikh predpriyatij (organizacij). SPb.: Izd-vo Politehn. un-ta, 2008. 249 p. (In Russ.)]
29. *Владимиров В.Г., Прокофьев П.Б.* Синдром взаимного отягощения как важнейшая особенность комбинированных радиационных поражений // Воен.-мед. журн. 1993. № 4. С. 41–44. [*Vladimirov V.G., Prokofev P.B.* Sindrom vzaimnogo otyagoshheniya kak vazhnejshaya osobennost' kombinirovanny'h radiacionny'h porazhenij // Voен.-med. zhurn. 1993. № 4. P. 41–44. (In Russ.)].
 30. *Medhora M., Gasperetti T., Schamerhorn A. et al.* Wound Trauma Exacerbates Acute, but not Delayed, Effects of Radiation in Rats: Mitigation by Lisinopril // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 11. P. 3908. <https://doi.org/10.3390/ijms21113908>
 31. *Рождественский Л.М., Щёголева Р.А., Дешевой Ю.Б. и др.* Сравнительная оценка лечебной эффективности разных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в опытах на облученных мышах // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52. № 5. С. 503–509. [*Rozhdestvensky L.M., Schegoleva R.A., Deshevoi Yu.B. et al.* Comparison of different G-CSF treatment effectiveness in experiments on irradiated mice // Radiation Biology. Radioecology. 2012. V. 52. № 5. P. 503–509. (In Russ.)]
 32. *Yu Z.Y.* Rh G–CSF improves radiation–induced myelosuppression and survival in the canine exposed to fission neutron irradiation // J. Radiat. Res. (Tokyo). 2011. V. 52. № 4. P. 472–480. <https://doi.org/10.1269/jrr.10103>
 33. *Ульянова Л.П., Будагов Р.С.* Изменения в кроветворной системе и в концентрациях геморегуляторных цитокинов после острого облучения и комбинированного радиационно-термического поражения // Радиационная биология. Радиоэкология. 1997. Т. 37. № 2. С. 182–188. [*Ulyanova L.P., Budagov R.S.* Changes in the hematopoietic system and in the concentrations of blood-regulatory cytokines after acute irradiation and a combined radiation-thermal lesion // Radiation Biology. Radioecology. 1997. V. 37. № 2. P. 182–188. (In Russ.)]
 34. *Аклеев А.В., Шапошникова И.В., Чурилова И.А. и др.* Влияние препарата супероксиддисмутазы “Рексод” на число КОЕс у облученных мышей // Радиационная биология. Радиоэкология. 2021. Т. 61. № 2. С. 158–166. [*Akleyev A.V., Shaposhnikova I.A., Churilova I.V. et al.* The influence of the superoxide dismutase preparation “Rexod®” on survival of CFUs in C57BL/6 mice // Radiation Biology. Radioecology. 2021. V. 61. № 2. P. 158–166. (In Russ.)] <https://doi.org/10.31857/S086980312102003X>

Experimental Study of the Effectiveness of the Naphazoline and Co-Administration of Filgrastim in Combined Radiation Injury

**D. B. Ponomarev^{a,#}, D. V. Remizov^a, A. Yu. Kondakov^a, I. S. Drachyov^a,
P. V. Tikhomirov^a, and V. S. Kudryashov^a**

^a State Scientific Research Test Institute of the Military Medicine Defense Ministry of the Russian Federation, St.-Petersburg, Russia

[#]E-mail: gniivm_2@mil.ru

The effects of drugs naphazoline and filgrastim, upon individual and co-administration, on the course and outcome of combined radiation-mechanical injury were examined in experimental studies in mice. In mice exposed to ionizing radiation at LD_{50/30} with a subsequent mechanical injury, naphazoline and filgrastim, upon individual administration, reduced the bone-marrow hemopoiesis impairment severity and hemopoietic cells' proliferative activity, contributing to survival increase by 20 and 30% correspondingly. Co-administration of naphazoline (prophylactically, 15 min preexposure) and filgrastim (during 10 days) has a significant protective effect under specified combined injury, characterized by a 50% survival increase, a reduced postradiational leukopenia severity, increased colony-formation and myelopoiesis.

Keywords: Granulocyte colony-forming factor, combined radiation-mechanical injury, naphazoline, ionizing radiation, acute radiation injury, filgrastim, endogenous colony-formation

УДК 574.5:539.163:57.087

ОЦЕНКА ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ДЛЯ БИОТЫ ЗАЛИВА СТЕПОВОГО КАРСКОГО МОРЯ ПРИ ГИПОТЕТИЧЕСКОМ АВАРИЙНОМ ЗАГРЯЗНЕНИИ

© 2022 г. А. И. Крышев^{1,*}, Т. Г. Сазыкина¹, М. Н. Каткова¹, И. И. Крышев¹,
А. А. Бурякова¹, Н. Н. Павлова¹

¹ Научно-производственное объединение “Тайфун”, Обнинск, Россия

*E-mail: ecomod@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.01.2022 г.

После доработки 20.04.2022 г.

Принята к публикации 27.04.2022 г.

С помощью математической динамической модели выполнен прогноз накопления радионуклидов в морской биоте залива Степового для сценария гипотетической аварии с самопроизвольной цепной реакцией на затопленной подводной лодке К-27. Модель была использована для расчета динамики мощности дозы облучения биоты залива Степового и оценки экологического риска. Прогнозируемое радиоактивное загрязнение воды и донных отложений определяется преимущественно ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr. Усредненное по заливу загрязнение донных отложений ¹³⁷Cs при данном сценарии прогнозируется на уровне, который ниже критерия отнесения к твердым радиоактивным отходам. Оценки показали, что максимальные уровни содержания ¹³⁷Cs и ⁹⁰Sr в рыбе залива Степового, достигаемые через 1 год после аварийного сброса, не выше действующих гигиенических нормативов. Наиболее высокий показатель радиационно-экологического риска при рассмотренном сценарии аварии оценен для морского млекопитающего и составил 0.07. При таком уровне экологического риска не ожидается возникновения негативных радиационных эффектов для экосистемы залива Степового. Обобщенный показатель радиационной безопасности характеризует слабое радиационное воздействие гипотетического аварийного загрязнения на экосистему залива.

Ключевые слова: математическое моделирование, радиоактивность, биота, Арктика, экологический риск, гипотетическая авария, сценарий, залив Степового, прогноз, радиационное воздействие

DOI: 10.31857/S0869803122040063

Атомная подводная лодка К-27 была затоплена в заливе Степового Карского моря у восточного побережья Новой Земли в 1981 г. Для этого ядерно- и радиационно-опасного объекта (далее — ЯРОО) не исключена гипотетическая возможность радиационной аварии с самопроизвольной цепной реакцией в случае попадания воды в реактор с жидкометаллическим теплоносителем [1–3], что может привести к поступлению долгоживущих техногенных радионуклидов в морскую среду. Прогнозирование радиоэкологической обстановки при аварийном поступлении радионуклидов в водный объект возможно только с использованием динамических моделей из-за отсутствия равновесия в распределении радионуклидов между водой и компонентами гидробиоценоза [4–7].

Цель исследования — оценка экологического риска от радиоактивного загрязнения морской среды в случае гипотетической аварии с самопроизвольной цепной реакцией на затопленной под-

водной лодке К-27. Инструментом для проведения исследования являлась математическая модель накопления радионуклидов в биоте залива Степового.

Промышленного вылова рыбы и добычи водных ресурсов в заливе Степового не осуществляется; тем более маловероятен вылов рыбы из данного водного объекта в случае радиационной аварии. В то же время сама морская биота залива Степового может подвергнуться дополнительному облучению, как за счет накопления аварийных радионуклидов, так и внешнего облучения от загрязненной воды и донных отложений. В данной работе модель была использована для расчета динамики мощности дозы облучения морской биоты залива Степового и оценки экологического риска для рассмотренного гипотетического аварийного сценария.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Залив Степового расположен на восточном берегу Южного острова архипелага Новая Земля. Залив представляет собой бухту, протянувшуюся в глубь острова в северо-западном направлении на 11 км и имеющую максимальную ширину 1.8 км у входа. Залив Степового характеризуется наличием ярко выраженных внешней и внутренней частей, которые отделены от открытого Карского моря подводным порогом у входа в залив. Внешняя и внутренняя части залива Степового разделены вторым подводным порогом с глубиной около 20 м. Максимальная глубина внешней части залива составляет 40 м, внутренней части залива – 60 м. Донные отложения внешней и внутренней частей залива Степового, в целом, имеют сходный состав с высоким содержанием смеси глины и ила (89–95%) [8]. Атомная подводная лодка К-27, содержащая радиоактивные вещества с суммарной активностью 8×10^{14} Бк, была затоплена в 1981 г. во внешней части залива Степового [3].

В 2020 г. сотрудники НПО “Тайфун” Росгидромета на научно-исследовательском судне “Иван Петров” провели радиоэкологические исследования в заливе Степового с целью получения данных о современной радиационной обстановке в местах затопленных ЯРОО. В программу мониторинга входили отборы проб морской воды с разных горизонтов, донных отложений и биоты. Анализ полученных данных показал, что, также как и в предыдущие годы обследований (в 1994 и 2012 г.), наиболее загрязненной является внутренняя часть залива Степового, где затоплялись контейнеры (1917 шт.) с твердыми радиоактивными отходами и два реактора с отработавшим ядерным топливом [3]. По состоянию на 2020 г. объемная активность ^{137}Cs в поверхностной морской воде в основном была одинакова во всех частях залива Степового и составила от 1 до 1.6 Бк/м³. Повышенные уровни объемной активности ^{137}Cs (до 11 Бк/м³) наблюдались в придонном слое воды во внутренней части залива Степового в местах затопления твердых радиоактивных отходов. В других частях залива Степового объемная активность ^{137}Cs соответствовала уровням, характерным для Карского моря, – не более 3 Бк/м³.

В донных отложениях внутренней части залива Степового в 2020 г. наблюдались повышенные удельные концентрации ^{137}Cs (до 33.2 Бк/кг сухого веса). Во внешней части залива, в месте затопления подводной лодки К-27, удельная активность ^{137}Cs в донных отложениях не превышала 7 Бк/кг сухого веса, а на входе в залив – 3 Бк/кг, что соответствует фоновым уровням, характерным для открытого Карского моря.

Объемные активности ^{90}Sr в поверхностной и придонной морской воде во всех частях залива Степового значимо не отличались и составляли от 2.1 до 3.8 Бк/м³. Удельная активность ^{90}Sr в донных отложениях в 2020 г. во внутренней части залива составляла от 0.7 до 1.6 Бк/кг сухого веса, во внешней части залива – несколько ниже (от 0.6 до 1.1 Бк/кг сухого веса). На входе в залив удельная активность ^{90}Sr в донных отложениях находилась в диапазоне от 0.1 до 0.5 Бк/кг сухого веса, что соответствует фоновым уровням для Карского моря. Объемные концентрации трития в морской воде залива Степового в 2020 г. находились в диапазоне от 0.4 до 1.0 Бк/л и не имели значимых различий для разных частей залива.

Все полученные в 2020 г. результаты были в хорошем соответствии с данными предыдущих обследований залива Степового в 2012 г. [9]. Таким образом, в настоящее время затопленная подводная лодка К-27 не оказывает значимого влияния на радиационную обстановку в заливе Степового и на радиоэкологическое состояние экосистемы залива.

Существует несколько сценариев аварии с самопроизвольной цепной реакцией с затопленной подводной лодкой К-27, оценки радионуклидного состава аварийного поступления обобщены в работах [2, 3]. Нами использовался сценарий, для которого имелась детальная оценка поступления радионуклидов в морскую среду [3]. Источник загрязнения в случае гипотетической аварии в заливе Степового был задан в виде разового сброса. Перечень радионуклидов и возможная активность разового сброса по данным [3] приведены в табл. 1.

После аварийного сброса радионуклидов в морскую экосистему они рассеиваются с водными массами, а также мигрируют в донные отложения. Для расчета переноса радионуклидов с водными массами и перехода в донные отложения залива Степового использовалась динамическая модель MARINA II, детально описанная в работе [10]. Водообмен между заливом Степового и Карским морем был принят равным 2.49×10^8 м³/год [10]. Значения коэффициентов распределения радионуклидов между водой и донными отложениями залива Степового приведены в табл. 2.

В качестве референтных организмов морской биоты для залива Степового были выбраны: рыба – сайка (*Boreogadus saida*), морское млекопитающее – гренландский тюлень (*Pagophilus groenlandicus*), двустворчатый моллюск (*Portlandia arctica*) и бурые водоросли (*Fucus distichus*). Период установления равновесия в распределении радионуклидов между водой и морским организмом сильно зависит от размера организма. Предполагалось, что для мелких гидробионтов (водные растения, моллюски) равновесие между содержанием радио-

Таблица 1. Разовый сброс радионуклидов в залив Степового в случае гипотетической аварии с самопроизвольной цепной реакцией на затопленной подводной лодке К-27 [3]**Table 1.** Instantaneous discharge of radionuclides to the Stepovogo Bay in case of the SCR accident with the dumped submarine K-27 [3]

Радионуклид	$T_{1/2}$, лет	Аварийный сброс, Бк	Радионуклид	$T_{1/2}$, лет	Аварийный сброс, Бк
^{75}Se	6.5×10^4	1.37×10^7	^{126}Sn	1.0×10^5	4.51×10^6
^{90}Sr	29	5.85×10^{11}	^{129}I	1.6×10^7	3.7×10^6
^{93}Zr	1.5×10^6	3.36×10^7	^{135}Cs	2.3×10^6	2.25×10^7
$^{93\text{m}}\text{Nb}$	13.6	2.8×10^7	^{137}Cs	30	1.33×10^{12}
^{107}Pd	6.5×10^6	1.77×10^5	^{151}Sm	90	2.69×10^{10}
$^{121\text{m}}\text{Sn}$	52	1.37×10^8	^{155}Eu	4.68	1.17×10^9

Таблица 2. Коэффициенты распределения радионуклидов между водой и донными отложениями залива Степового, $\text{м}^3/\text{кг}$ [10, 11]**Table 2.** Distribution coefficients of radionuclides between water and bottom sediments in the Stepovogo Bay, m^3/kg [10, 11]

Радионуклид	Коэффициент	Радионуклид	Коэффициент
^{137}Cs , ^{135}Cs	4.3	^{107}Pd	5.0
^{90}Sr	0.315	$^{121\text{m}}\text{Sn}$, ^{126}Sn	300
^{75}Se	1.0	^{129}I	0.2
^{93}Zr	7000	^{151}Sm	500
$^{93\text{m}}\text{Nb}$	300	^{155}Eu	2000

нуклидов в морской воде и в организме достигается быстро, что позволяет использовать равновесные значения коэффициентов накопления радионуклидов. Для более крупных организмов (рыбы, морские млекопитающие) неравновесные условия накопления радионуклидов могут существовать на протяжении нескольких лет [6].

Динамика удельной активности i -го радионуклида в рыбе залива Степового (Бк/кг) рассчитывается с помощью уравнения:

$$\frac{dC_i}{dt} = -\left(\lambda_i + \varepsilon_{A,i} \frac{W}{M} + \frac{1}{M} \frac{dM}{dt}\right) C_i(t) + \left(\varepsilon_{A,i} \frac{W}{M} + \frac{1}{M} \frac{dM}{dt}\right) C F_i C_{w,i}(t), \quad (1)$$

где λ_i – постоянная радиоактивного распада, год^{-1} ; M – масса рыбы, кг; W – интенсивность метаболических процессов для рыбы, выраженная в кг/сут; $\varepsilon_{A,i}$ – безразмерный коэффициент пропорциональности между биологическим выведением i -го радионуклида и интенсивностью метаболических процессов рыбы; $C F_i$ – равновесный коэффициент накопления i -го радионуклида в рыбе залива Степового, $\text{м}^3/\text{кг}$ (значения приведены в табл. 3); $C_{w,i}$ – объемная активность i -го радионуклида в воде, Бк/ м^3 . Численные расчеты

Таблица 3. Равновесные коэффициенты накопления радионуклидов в водных организмах залива Степового, $\text{м}^3/\text{кг}$ [9, 11–13]**Table 3.** Equilibrium concentration ratios for marine organisms in the Stepovogo Bay, m^3/kg [9, 11–13]

Радионуклид	Рыба	Моллюск	Водное растение
^{137}Cs , ^{135}Cs	0.08	0.06	0.05
^{90}Sr	0.025	0.15	0.029
^{75}Se	10	6.7	0.43
^{93}Zr	0.085	3.3	1.7
$^{93\text{m}}\text{Nb}$	0.03	0.49	0.88
^{107}Pd	0.3	0.3	1
$^{121\text{m}}\text{Sn}$, ^{126}Sn	40	500	200
^{129}I	0.009	8.8	4.2
^{151}Sm	0.3	7	3
^{155}Eu	0.73	6.9	1.4

проводились с использованием пакета программ Mathcad 14.0.

Из уравнения (1) следует, что при $t \rightarrow \infty$ отношение $C_i(t)/C_{w,i}(t) \rightarrow C F_i$, т.е. предполагается, что

в конечном итоге равновесие в распределении радионуклидов между водой и рыбой установится на уровне, соответствующем равновесному коэффициенту накопления i -го радионуклида в рыбе.

Зависимость массы рыбы от возраста описывается формулой:

$$M = \frac{M_{\max}}{1 + a \exp(-b\tau)}, \quad (2)$$

где M – вес рыбы, г; τ – возраст рыбы, год; M_{\max} , a , b – постоянные параметры, которые зависят от вида рыбы. Интенсивность метаболических процессов для рыб описывается формулами $W = 0.1152\alpha_1 M^{\alpha_2} V(TEMP)$; $V(TEMP) = \beta_0 \exp(\beta TEMP)$, где W выражено в г/сут, α_1 и α_2 – эмпирические коэффициенты, зависящие от вида рыб [14]; $\beta = 0.093$, β_0 – коэффициент, рассчитанный таким образом, чтобы $V(TEMP) = 1$ при 20°C [4], $TEMP$ – температура воды, $^\circ\text{C}$. Для сайки $M_{\max} = 80$ г; $a = 19.1$; $b = 0.65 \text{ год}^{-1}$.

Динамика удельной активности i -го радионуклида (Бк/кг) в организме взрослого морского млекопитающего, питающегося рыбой, рассчитывается с помощью уравнения:

$$\frac{dC_{m,i}}{dt} = -(\lambda_i + \varepsilon_i)C_{m,i}(t) + \varepsilon_i \frac{CF_{m,i}}{CF_i} C_i(t), \quad (3)$$

где ε_i – параметр, характеризующий обмен i -го радионуклида в организме морского млекопитающего, год^{-1} ; $CF_{m,i}$ – равновесный коэффициент накопления i -го радионуклида в морском млекопитающем, $\text{м}^3/\text{кг}$ (значения приведены в табл. 3); C_i – удельная активность i -го радионуклида в рыбе, Бк/кг, вычисляемая с помощью уравнения (1). При $t \rightarrow \infty$ отношение $C_{m,i}(t)/C_{w,i}(t) \rightarrow CF_{m,i}$, т.е. равновесие в распределении радионуклидов между водой и морским млекопитающим установится на уровне, соответствующем равновесному коэффициенту накопления i -го радионуклида в этом гидробионте.

Данных о накоплении и метаболизме техногенных радионуклидов в морских млекопитающих значительно меньше, чем для других морских организмов. Поэтому динамика радиоактивного загрязнения и дозы внутреннего облучения морского млекопитающего рассчитывались только для ^{137}Cs и ^{90}Sr . Значения параметров в уравнении (3) для ^{137}Cs составляют $\varepsilon_{^{137}\text{Cs}} = 4 \text{ год}^{-1}$ [15]; $CF_{m,^{137}\text{Cs}} = 0.22 \text{ м}^3/\text{кг}$ [13]; для ^{90}Sr $\varepsilon_{^{90}\text{Sr}}$ оценен 1.3 год^{-1} ; $CF_{m,^{90}\text{Sr}} = 0.16 \text{ м}^3/\text{кг}$ [13].

Мощность дозы облучения морской биоты, мГр/сут, вычислялась по формуле

$$D = \sum_i (\beta_{\text{int},i} C_i + \beta_{\text{ext},i} (C_{w,i} + 0.5\tau_s C_{s,i})), \quad (4)$$

где $\beta_{\text{int},i}$ – дозовый коэффициент внутреннего облучения гидробионта, (мГр кг)/(Бк сут); C_i – удельная активность i -го радионуклида в гидробионте, Бк/кг; $\beta_{\text{ext},i}$ – дозовый коэффициент внешнего облучения гидробионта, (мГр кг)/(Бк сут); $C_{w,i}$ – удельная активность i -го радионуклида в морской воде, Бк/кг; $C_{s,i}$ – удельная активность i -го радионуклида в донных отложениях, Бк/кг; τ_s – доля времени, в течение которого гидробионт подвергается облучению от донных отложений, принятая равной 1 для моллюсков и 0.5 для остальных организмов. Консервативно предполагалось, что гидробионты находятся в загрязненном заливе в течение всего времени жизни.

Значения дозовых коэффициентов определялись с помощью калькулятора BiotadC v.1.5.1 (<http://biotadc.icrp.org>), который является приложением к публикации МКРЗ 136 [16]. Морские организмы аппроксимировались эллипсоидами со следующей массой и соотношениями между осями [17]: рыба (сайка) 0.05 кг, 1/0.2/0.2; морское млекопитающее (гренландский тюлень) 130 кг, 1/0.24/0.24; двусторчатый моллюск 1.64×10^{-2} кг, 1/0.5/0.5; бурые водоросли 6.5×10^{-3} кг, 1/0.01/0.01.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Расчетная динамика радионуклидов в воде залива Степового после гипотетического разового аварийного поступления в рамках рассмотренного сценария показана на рис. 1, в донных отложениях – на рис. 2 и в рыбе – на рис. 3. Радиоактивное загрязнение воды при данном сценарии практически полностью определяется ^{137}Cs и ^{90}Sr (рис. 1). Расчетная объемная активность этих радионуклидов в воде на 2–6 порядков величины выше, чем других радионуклидов, содержащихся в разовом сбросе, что связано как с самой оценкой сброса (табл. 1), так и с более интенсивным переходом в донные отложения таких радионуклидов, как ^{151}Sm и ^{155}Eu .

Прогнозируемое радиоактивное загрязнение донных отложений определяется ^{137}Cs , ^{90}Sr и ^{151}Sm , причем максимум содержания ^{151}Sm в донных отложениях достигается только через несколько месяцев после аварии, а ^{137}Cs – через 4 года (рис. 2). Усредненное по заливу загрязнение донных отложений ^{137}Cs при данном сценарии прогнозируется на уровне не более 7.8 Бк/кг, что существенно ниже критерия отнесения к твердым радиоактивным отходам 10^4 Бк/кг.

Расчет показывает, что загрязнение рыбы залива Степового при рассмотренном сценарии аварии с затопленной подводной лодкой К-27 в течение первых 15 лет определяется ^{137}Cs , в дальнейшем – ^{137}Cs и ^{90}Sr . Максимальный уровень со-

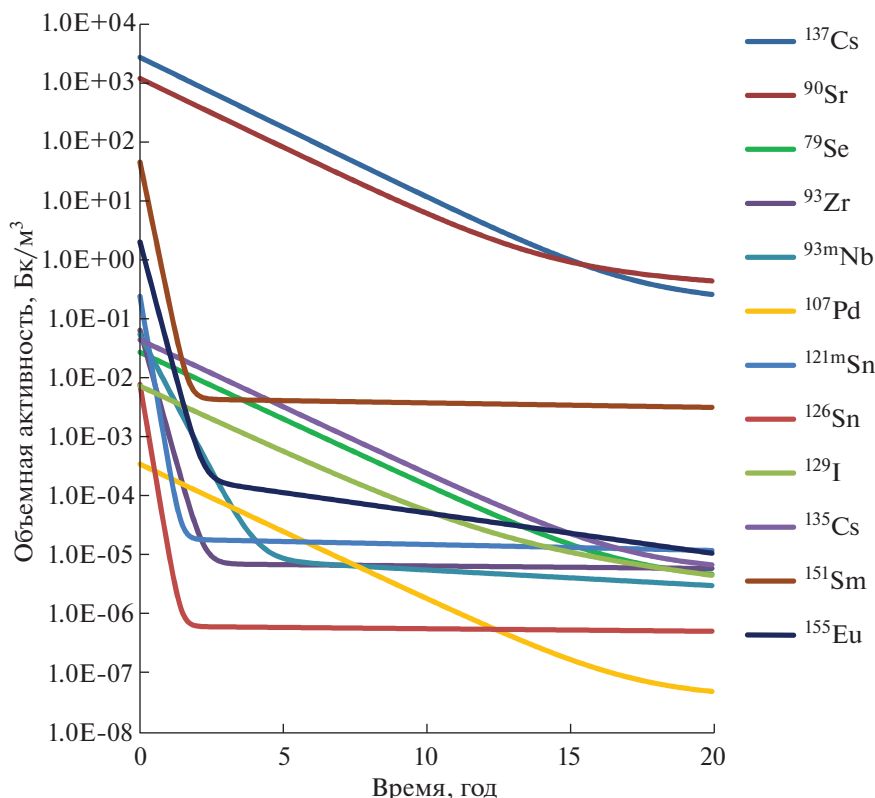


Рис. 1. Расчетная динамика радионуклидов в воде залива Степового после гипотетического разового аварийного поступления.

Fig. 1. Calculated dynamics of radionuclides in the water of Stepovogo Bay after a hypothetical single accidental release.

держания аварийного ^{137}Cs в сайке достигается через 1 год после разового сброса и оценивается равным 110 Бк/кг. Таким образом, несмотря на консервативное предположение о постоянном нахождении рыбы в заливе, прогнозируемая удельная активность ^{137}Cs в рыбе не превышает гигиенического норматива, установленного СанПиН 2.3.2.1078-01 “Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов” для промысловых видов рыб – 130 Бк/кг. Максимальный уровень содержания аварийного ^{90}Sr в сайке оценен равным 11.8 Бк/кг, что также ниже гигиенического норматива для этого радионуклида – 100 Бк/кг. Радионуклиды ^{151}Sm и ^{155}Eu дают некоторый вклад в загрязнение рыбы в течение первого года после гипотетической аварии, однако затем их содержание в рыбе быстро снижается в связи с уменьшением содержания этих радионуклидов в воде залива и переходом их в донные отложения.

Динамика удельной активности ^{137}Cs в референтных объектах биоты залива Степового после аварийного сброса представлена на рис. 4. Наибольшее расчетное загрязнение ^{137}Cs имеет место для морского млекопитающего – 840 Бк/кг через 1.5 года после аварийного сброса, при условии

постоянного нахождения животного в заливе. Более высокое значение и более позднее достижение максимума загрязнения ^{137}Cs для тюленя относительно рыбы обусловлены эффектом трофических уровней. Максимальные уровни загрязнения ^{137}Cs моллюсков и макроводорослей прогнозируются в течение первых месяцев после аварийного сброса и составляют 160 и 130 Бк/кг соответственно.

На рис. 5 приведена расчетная динамика мощности дозы облучения морских организмов, обитающих в заливе Степового, после гипотетического разового аварийного поступления. Максимальная мощность дозы облучения составляет для морского млекопитающего – 7×10^{-3} мГр/сут; рыбы – 6.3×10^{-4} мГр/сут; моллюска – 1.1×10^{-3} мГр/сут; водного растения – 8×10^{-4} мГр/сут. Максимум облучения морского млекопитающего при рассмотренном сценарии достигается через 1.5 года после сброса и практически полностью обусловлен внутренним облучением от ^{137}Cs и ^{90}Sr (вклад 94 и 6% соответственно). Максимум облучения рыбы достигается через 1 год и на 96% обусловлен внутренним облучением от ^{137}Cs и ^{90}Sr .

Наибольшие уровни облучения водных растений прогнозируются в первый месяц после сброса

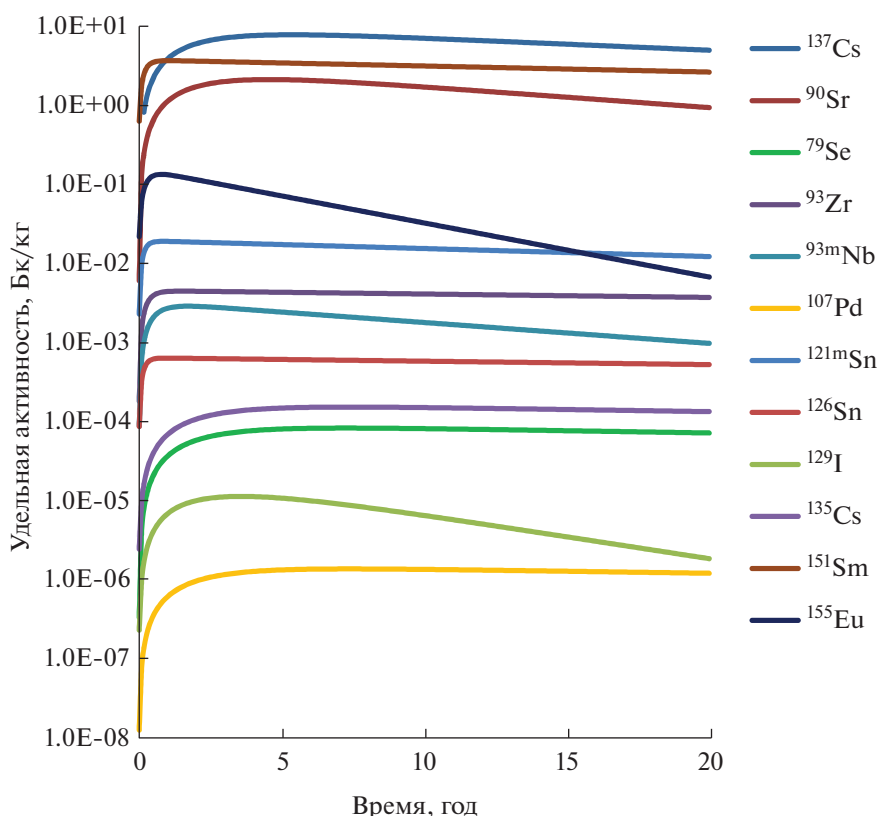


Рис. 2. Расчетная динамика радионуклидов в донных отложениях залива Степового после гипотетического разового аварийного поступления.

Fig. 2. Calculated dynamics of radionuclides in the bottom sediments of Stepovogo Bay after a hypothetical single accidental release.

са и обусловлены сорбцией на поверхности водных растений таких радионуклидов, как ^{137}Cs , ^{90}Sr , $^{121\text{m}}\text{Sn}$, ^{151}Sm , ^{155}Eu . Облучение моллюсков превосходит облучение рыбы в период до полугода после аварийного сброса и, начиная с 9-го года, что обусловлено более быстрым накоплением радионуклидов в моллюсках и более существенным вкладом внешнего облучения от донных отложений. Если через 0.5 года после аварии вклад внутреннего облучения в мощность дозы для моллюсков составляет 95%, то через 20 лет — менее 1%. Для морского млекопитающего через 20 лет после аварийного сброса мощность дозы внешнего облучения в 2.8 раза выше, чем внутреннего.

Экологический риск для морской биоты оценивался двумя методами. Первый метод использует в качестве показателя риска величину

$$RQ = \frac{D}{DCRL}, \quad (5)$$

где D — мощности дозы, мГр/сут; $DCRL$ — референтный уровень мощности дозы для данной экологической группы организмов, определенный на основе публикаций МКРЗ [18, 19]. Если показатель риска ниже единицы для всех организмов в

морской экосистеме, то прогнозируется отсутствие детерминированных негативных эффектов для морской биоты. Величина $DCRL$ принята равной 0.1 мГр/сут для млекопитающего, 1 мГр/сут для рыбы и бурых водорослей, 10 мГр/сут для водного беспозвоночного.

В табл. 4 представлены значения показателя риска для гидробионтов залива Степового, рассчитанные исходя из максимального значения мощности дозы облучения каждого организма при рассмотренном сценарии аварии. Из табл. 4 следует, что наиболее высокий показатель риска оценен для морского млекопитающего — 0.07, что существенно ниже единицы; поэтому для рассмотренного сценария аварийного сброса радионуклидов не ожидается возникновения негативных радиационных эффектов для экосистемы залива Степового.

Другой метод оценки экологического риска был сформулирован в работе [20], где было предложено использовать обобщенный показатель радиоэкологической безопасности (ОПРБ), учитывающий пространственный масштаб, продолжительность и интенсивность радиационного

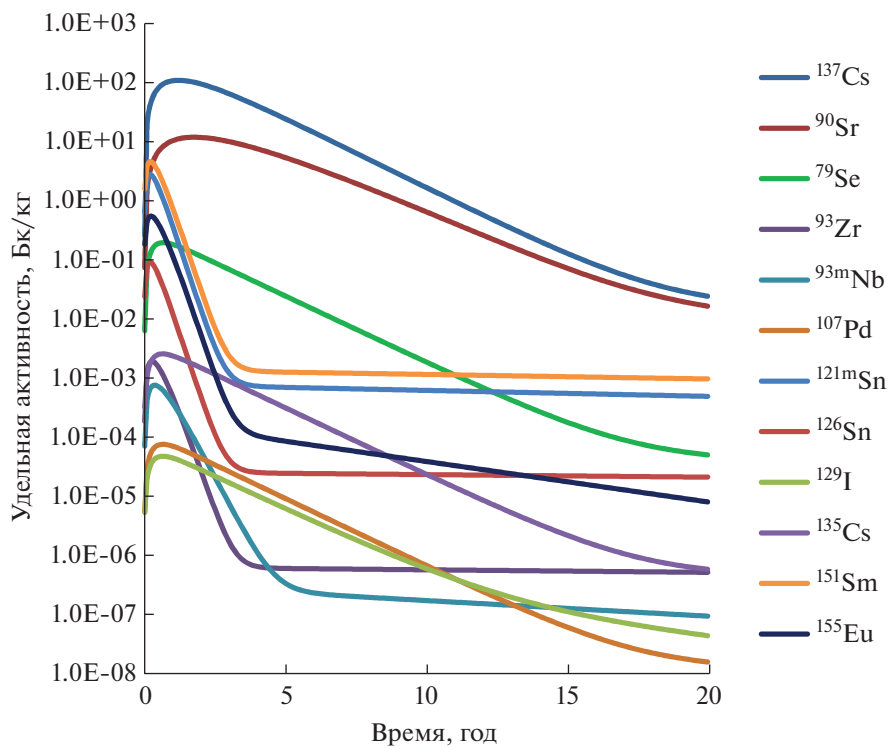


Рис. 3. Расчетная динамика радионуклидов в рыбе залива Степового после гипотетического разового аварийного поступления.

Fig. 3. Calculated dynamics of radionuclides in the fish of Stepovogo Bay after a hypothetical single accidental release.

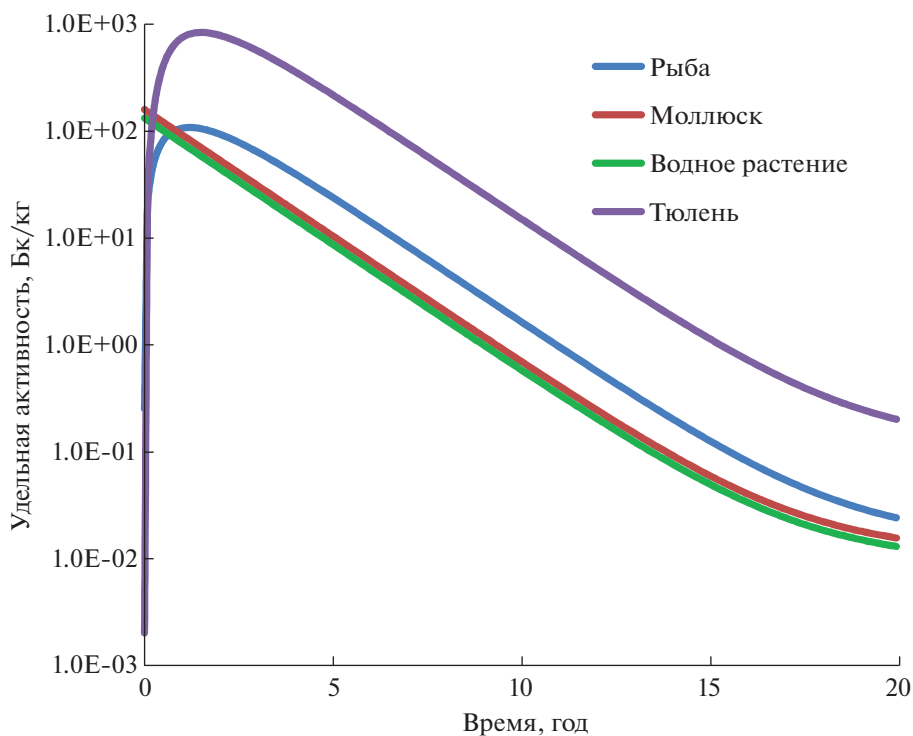


Рис. 4. Расчетная динамика ^{137}Cs в референтных объектах биоты залива Степового после гипотетического разового аварийного поступления.

Fig. 4. Calculated dynamics of ^{137}Cs in the reference objects of the biota of Stepovogo Bay after a hypothetical single accidental release.

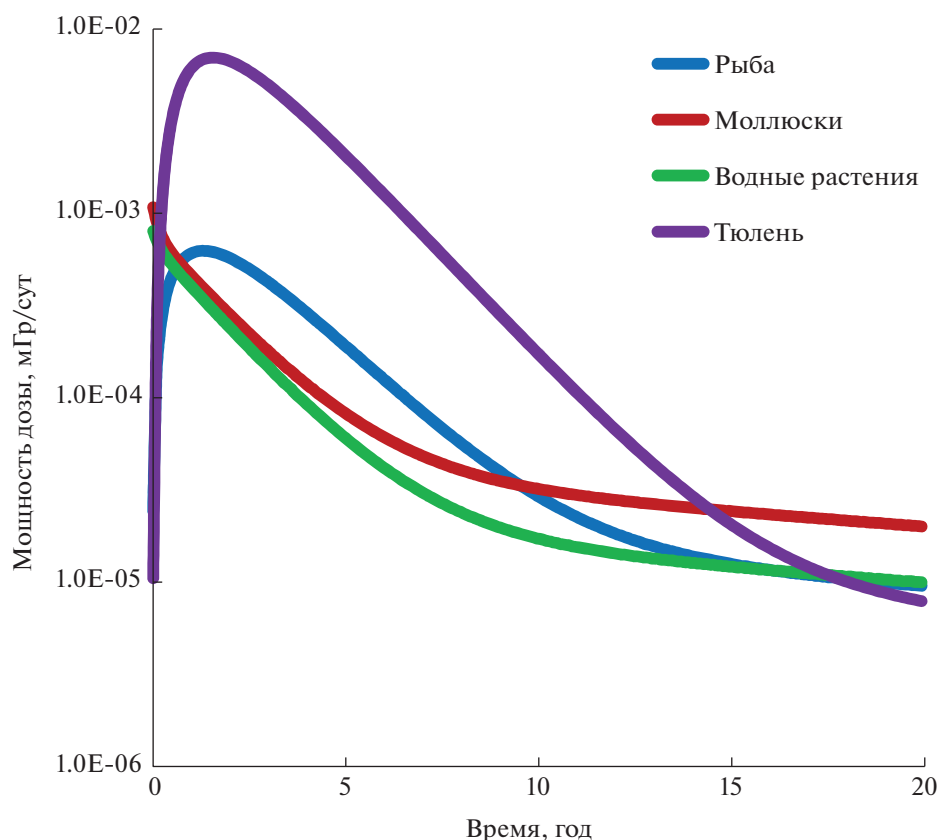


Рис. 5. Динамика мощности дозы облучения референтных объектов биоты залива Степового после гипотетического разового аварийного поступления.

Fig. 5. Dynamics of the radiation dose rate for the reference objects of the biota of Stepovogo Bay after a hypothetical single accidental release.

воздействия. Этот показатель измеряется в баллах и вычисляется по формуле

$$\text{ОПРБ} = A_s A_t I, \quad (6)$$

где A_s – коэффициент, учитывающий пространственный масштаб загрязнения территории, балл; A_t – коэффициент, учитывающий временной масштаб радиационного воздействия, балл; I – интегральный показатель интенсивности загрязнения территории, балл. $A_s = 1$ при площади

воздействия на природную среду менее 10 км², 2 – от 10 до 100 км², 3 – более 100 км². $A_t = 1$ для кратковременного воздействия радиоактивного загрязнения на биоту (менее 1 мес.), 2 – от 1 мес. до 1 года, 3 – для долговременного воздействия (более 1 года). Значение I зависит от показателя риска, определяемого по формуле (5): $I = 2$ при $RQ < 0.1$; $I = 3$ при $0.1 \leq RQ < 1$; $I = 30$ при $RQ \geq 1$ [20].

Для критического референтного организма залива Степового (морского млекопитающего) $I = 2$;

Таблица 4. Показатель радиационного риска для гидробионтов залива Степового для рассмотренного аварийного сценария

Table 4. Radiation risk quotient, calculated for the marine biota of the Stepovogo Bay for the considered accidental scenario

Гидробионт	Максимальная мощность дозы, мГр/сут	DCRL, мГр/сут	Показатель риска	Прогноз негативных эффектов, да/нет
Рыба	6.3×10^{-4}	1	6.3×10^{-4}	Нет
Моллюск	1.1×10^{-3}	10	1.1×10^{-4}	Нет
Водное растение	8.0×10^{-4}	1	8.0×10^{-4}	Нет
Морское млекопитающее	7.0×10^{-3}	0.1	7.0×10^{-2}	Нет

$A_7 = 3$. Площадь залива Степового составляет 25 км^2 , тогда $A_5 = 2$. Таким образом, обобщенный показатель радиоэкологической безопасности для морского млекопитающего из залива Степового при рассмотренном аварийном сценарии равен 12.

В работе [20] была предложена следующая шкала оценки радиоэкологической обстановки в зависимости от значения обобщенного показателя радиоэкологической безопасности для критического компонента экосистемы. До 10 баллов радиационное воздействие на экосистему считается незначительным и не требует проведения природоохранных мероприятий, от 10 до 20 баллов – слабое радиационное воздействие, от 20 до 30 – умеренное радиационное воздействие, более 30 – сильное радиационное воздействие, требующее оценки необходимости проведения природоохранных мероприятий. Исходя из этой шкалы и выполненных расчетов, можно сделать вывод, что разовый сброс радиоактивных веществ в залив Степового при гипотетической аварии с самопроизвольной цепной реакцией с затопленной подводной лодкой К-27 окажет слабое радиационное воздействие на экосистему залива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрен сценарий гипотетической радиационной аварии с самопроизвольной цепной реакцией в случае попадания воды в реактор подводной лодки К-27, затопленной в заливе Степового Карского моря на восточном побережье Новой Земли. Аварийный сброс долгоживущих техногенных радионуклидов в залив не приведет к значимому радиационному воздействию на население по причине отсутствия промышленного вылова рыбы и морепродуктов в заливе и разбавления сброшенной радиоактивности в открытом море. При этом гидробионты, обитающие в заливе, могут подвергнуться дополнительному облучению, в том числе по путям, отсутствующим для человека (например, облучение от загрязненных донных отложений).

Оценка загрязнения и доз облучения морской биоты залива Степового, выполненная для данного сценария аварии, показала отсутствие равновесия в распределении долгоживущих радионуклидов между компонентами экосистемы залива на протяжении по крайней мере 10 лет после гипотетической аварии. Таким образом, прогнозирование последствий аварийного или краткосрочного повышенного поступления радионуклидов в морскую среду Арктики возможно только с использованием динамических моделей.

Максимальные расчетные уровни содержания ^{137}Cs и ^{90}Sr в рыбе залива Степового достигаются не ранее 1 года после гипотетического разового сброса и не превышают гигиенического нормати-

ва, установленного для этих радионуклидов. Усредненное по заливу загрязнение донных отложений ^{137}Cs при рассмотренном сценарии прогнозируется ниже критерия отнесения к твердым радиоактивным отходам.

Наиболее высокий показатель радиационного риска оценен для морского млекопитающего, являющегося критическим компонентом экосистемы. Максимальная величина показателя риска составляет 0.07, что ниже единицы, поэтому можно сделать вывод, что для рассмотренного сценария аварийного сброса радионуклидов не ожидается возникновения негативных радиационных эффектов для экосистемы залива Степового. Обобщенный показатель радиоэкологической безопасности, измеряемый в баллах и учитывающий пространственный масштаб, продолжительность и интенсивность радиационного воздействия гипотетической аварии, равен 12, что по шкале оценки радиоэкологической обстановки соответствует категории “слабое радиационное воздействие”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Predicted radionuclide release from marine reactors dumped in the Kara Sea. Report of the Source Term Working Group of the International Arctic Seas Assessment Project (IASAP). IAEA-TECDOC-938. Vienna: IAEA, 1997.
2. Сивинцев Ю.В., Вакуловский С.М., Васильев А.П. и др. Техногенные радионуклиды в морях, омывающих Россию. Радиоэкологические последствия удаления радиоактивных отходов в Арктические и Дальневосточные моря (“Белая книга – 2000”). М.: ИздАТ, 2005. 624 с. [Sivincev Yu.V., Vakulovskij S.M., Vasil'ev A.P. et al. Tekhnogennye radionuklidy v moryah, omyvayushchih Rossiyu. Radioekologicheskie posledstviya udaleniya radioaktivnyh othodov v Arkticheskie i Dal'nevostochnye morya (“Belaya kniga – 2000”). М.: ИздАТ, 2005. 624 с. (In Russ.)]
3. Саркисов А.А., Сивинцев Ю.В., Высоцкий В.Л., Никитин В.С. Атомное наследие холодной войны на дне Арктики. Радиоэкологические и технико-экономические проблемы радиационной реабилитации морей. М.: ИБРАЭ РАН, 2015. 699 с. [Sarkisov A.A., Sivincev Yu.V., Vysockij V.L., Nikitin V.S. Atomnoe nasledie holodnoj vojny na dne Arktiki. Radioekologicheskie i tekhniko-ekonomicheskie problemy radiacionnoj reabilitacii morej. М.: IBRAE RAN, 2015. 699 с. (In Russ.)]
4. Kryshev A.I., Ryabov I.N. A dynamic model of ^{137}Cs accumulation by fish of different age classes // J. Environ. Radioact. 2000. V. 50. № 3. P. 221–233.
5. Kryshev A.I. ^{90}Sr in fish: a review of data and possible model approach // Sci. Total Environ. 2006. V. 370. № 1. P. 182–189.
6. Kryshev A.I., Sazykina T.G. Comparative analysis of doses to aquatic biota in water bodies impacted by radioactive contamination // J. Environ. Radioact. 2012. V. 108. P. 9–14.

7. Kryshev I.I., Kryshev A.I., Sazykina T.G. Dynamics of radiation exposure to marine biota in the area of the Fukushima NPP in March–May 2011 // *J. Environ. Radioact.* 2012. V. 114. P. 157–161.
8. Коссова С.А., Дубинина Е.О., Чижова Ю.Н., Мирошников А.Ю. Источники опреснения вод заливов Южного острова Новой Земли по изотопным (δD , $\delta^{18}O$) данным // Докл. Российской академии наук. Науки о Земле. Океанология. 2020. Т. 492. № 2. С. 99–104. [Kossova S.A., Dubinina E.O., Chizhova Yu.N., Miroshnikov A.Yu. Istochniki opresneniya vod zalivov Yuzhnogo ostrova Novoy Zemli po izotopnym (δD , $\delta^{18}O$) dannym // *Doklady Rossijskoj akademii nauk. Nauki o Zemle. Okeanologiya.* 2020. V. 492. № 2. P. 99–104. (In Russ.)]
9. Investigation into the radioecological status of Stepovogo Fjord. Results from the 2012 research cruise. Report of the Joint Norwegian – Russian Expert Group for Investigation of Radioactive Contamination in the Northern Areas / Eds J.P. Gwynn, A.I. Nikitin. NRPA, Norway, 2012. 69 p.
10. MARINA II. Update of the MARINA Project on the radiological exposure of the European Community from radioactivity in North European marine waters. Annex D. European Commission, Radiation protection, 132. 2003.
11. Sediment Distribution Coefficients and Concentration Factors for Biota in the Marine Environment. Technical reports series No. 422. Vienna: IAEA, 2004.
12. Gwynn J.P., Nikitin A.I., Shershakov V.M. et al. Main results of the 2012 joint Norwegian – Russian expedition to the dumping sites of the nuclear submarine K-27 and solid radioactive waste in Stepovogo Fjord, Novaya Zemlya // *J. Environ. Radioact.* 2016. V. 151. P. 417–426.
13. Handbook of parameter values for the prediction of radionuclide transfer to wildlife. Technical reports series 479. Vienna: IAEA, 2014.
14. Винберг Г.Г. Интенсивность обмена и пищевые потребности рыб. Минск: БГУ, 1956. 253 с. [Vinberg G.G. Intensivnost' obmena i pishchevye potrebnosti ryb. Minsk: BGU, 1956. 253 s. (In Russ.)]
15. Brown J., Børretzen P., Dowdall M., Sazykina T., Kryshev I. The derivation of transfer parameters in the assessment of radiological impacts on Arctic marine biota // *Arctic.* 2004. V. 57. № 3. P. 279–289.
16. ICRP Publication 136: Dose coefficients for non-human biota environmentally exposed to radiation. Ann. ICRP 46(2), 2017.
17. Ulanovsky A., Pröhl G. A practical method for assessment of dose coefficients for aquatic biota // *Radiat. Environ. Biophys.* 2006. V. 45. P. 203–214.
18. ICRP Publication 108. Environmental protection: the concept and use of reference animals and plants. Ann. ICRP 38(4–6), 2009. 251 p.
19. ICRP Publication 124. Protection of the environment under different exposure situations. Ann. ICRP 43(1), 2014. 59 p.
20. Крышев И.И., Павлова Н.Н., Сазыкина Т.Г. и др. Оценка радиационной безопасности окружающей среды в зоне наблюдения объектов использования атомной энергии // *Атомная энергия.* 2021. Т. 130. № 2. С. 111–116. [Kryshev I.I., Pavlova N.N., Sazykina T.G. et al. Otsenka radiacionnoj bezopasnosti okruzhayushchej sredy v zone nablyudeniya ob'ektov ispol'zovaniya atomnoj energii // *Atomnaya energiya.* 2021. V. 130. № 2. P. 111–116. (In Russ.)]

Assessment of Ecological Risk to Biota of the Stepovogo Bay of the Kara Sea after the Hypothetical Accidental Contamination

A. I. Kryshev^{a,#}, T. G. Sazykina^a, M. N. Katkova^a, I. I. Kryshev^a, A. A. Buryakova^a, and N. N. Pavlova^a

^a Research and Production Association “Typhoon”, Obninsk, Russia

[#]E-mail: ecomod@yandex.ru

A mathematical dynamic modeling of the radionuclides accumulation in the marine biota of the Stepovogo Bay was carried out for the scenario of a hypothetical accident with a spontaneous chain reaction with a submerged submarine K-27. The dynamic model MARINA II was used to calculate the transfer of radionuclides with water masses and the transition to the bottom sediments of the Bay. The modeling results were applied to calculate the dynamics of the radiation dose rate for the marine biota of the Stepovogo Bay and to assess the environmental risk for the considered hypothetical accident scenario. The predicted radioactive contamination of water is determined mainly by ^{137}Cs and ^{90}Sr and contamination of bottom sediments – by ^{137}Cs , ^{90}Sr and ^{151}Sm . The averaged contamination of sediments by ^{137}Cs in this scenario is predicted at a level that is significantly lower, than the criterion for attribution to solid radioactive waste. Model assessments have shown that the maximum levels of accidental ^{137}Cs and ^{90}Sr in the fish of the Stepovogo Bay reached one year after a single release, and it's don't exceed the established hygienic standards. The highest risk index in the considered accident scenario was estimated for a marine mammal (provided that the animal is permanently located in the Bay) and amounted to 0.07. Negative radiation effects are not expected to occur for the ecosystem of the Stepovogo Bay at this level of environmental risk. The obtained value of the generalized indicator of radioecological safety indicates a weak radiation effect on the ecosystem of the Bay for a marine mammal in the Stepovogo Bay.

Keywords: mathematical modeling, radioactivity, biota, Arctic, environmental risk, hypothetical accident, scenario, Stepovogo Bay, forecast, radiation impact

УДК 546.795:631.4:58.009:550.42

СОДЕРЖАНИЕ ТОРИЯ В РАСТЕНИЯХ: ОБЗОР МИРОВЫХ ДАННЫХ

© 2022 г. С. В. Фесенко^{1,*}, Е. С. Емлютина¹¹ Всероссийский научно-исследовательский институт радиологии и агроэкологии, Обнинск, Россия

*E-mail: Corwin_17F@mail.ru

Поступила в редакцию 13.12.2021 г.

После доработки 10.04.2022 г.

Принята к публикации 27.04.2022 г.

Представлен обзор доступных данных о концентрации тория в растениях и соответствующих пищевых продуктах. Показано, что концентрация ^{232}Th в растениях в регионах с нормальным радиационным фоном варьирует от 0.5×10^{-5} до 22.8 Бк/кг, в то время как в регионах с повышенными концентрациями тория в окружающей среде находится в диапазоне от 0.058 до 80 Бк/кг (сухой вес). Распределение тория между органами растений неоднородно. Отмечена роль корневых систем как биологического барьера для проникновения тория в растения.

Ключевые слова: торий, уран, растения, обзор данных, коэффициент перехода**DOI:** 10.31857/S086980312204004X

Торий может поступать в окружающую среду как из природных, так и из антропогенных источников. Как и для других радионуклидов природного происхождения, самыми крупными природными источниками тория являются вулканические извержения, лесные пожары и ветровой захват частиц почвы [1, 2]. Различные виды деятельности человека, такие как добыча олова, урана и тория, измельчение и переработка руды, производство фосфатных удобрений, а также выброс тория в атмосферу при сжигании органического топлива, являются основными антропогенными источниками тория в атмосфере [2].

Важным, хотя и во многих случаях неосновным источником тория при его переходе в растения является почва [1]. Выпадения радионуклидов из атмосферы и последующее поверхностное загрязнение растений также имеют большое значение и могут значительно влиять на содержание тория в растительности [2, 3]. Другие источники загрязнения растений, такие как ирригация, также могут внести определенный вклад в поступление тория в растения, хотя их вклад обычно имеет второстепенное значение. Значимость путей загрязнения зависит от множества факторов окружающей среды, регулирующих биологическую доступность тория в почве, интенсивности ветрового подъема и концентрации тория в воде, используемой для орошения [1–3].

Изотопы тория обычно характеризуются довольно высокими значениями K_d в почве и низкими значениями коэффициентов накопления этого радионуклида растениями. У других тяжелых

естественных радионуклидов коэффициенты накопления растениями (K_p) обычно выше; на основе K_p тяжелые естественные радионуклиды могут быть представлены в виде ряда $^{210}\text{Po} \sim ^{210}\text{Pb} > ^{226}\text{Ra} > ^{238}\text{U} > ^{232}\text{Th}$ [1].

При оценке содержания ^{228}Th и ^{230}Th в растениях следует учитывать особенности поступления и преобразования этих изотопов в тканях растений, в частности роль их предшественников в цепочках радиоактивного распада. Так, в растениях кроме непосредственно тория содержатся дочерние продукты распада ^{238}U , которые при их распаде могут вносить дополнительный вклад в содержание ^{230}Th в тканях растений. Следует также отметить, что ^{228}Th поступает в растения не только из почвы, но и при распаде ^{228}Ac , который находится в растениях в равновесии с ^{228}Ra . Концентрации активности тория представлены для нормальных фоновых областей, т.е. для регионов с нормальной концентрацией тория, и для районов с уровнями тория в окружающей среде, которые либо были “нарушены” деятельностью человека, добычей урана, добычей урана и угля, включая регионы с высоким естественным ториевым фоном. Эти данные имеют определяющее значение при оценке роли естественного и антропогенного фона в формирование доз облучения человека и биоты. В то же время данные такого рода, полученные в каждой отдельной стране, очень ограничены, что и определяет необходимость обобщения мировых данных.

Ранее нами было выполнено обобщение мировых данных по концентрациям тория в природных средах: почвах, атмосфере, природных и грунтовых водах, а также в донных отложениях [3]. Представленные материалы, обобщают данные о закономерностях содержания тория в растениях. На следующем этапе планируется дополнить эти данные информацией о закономерностях перехода тория в организм животных и параметрах миграции тория в окружающей среде, завершая анализ данных по поведению тория в наземных экосистемах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрации тория в растениях, полученные в результате исследований, проведенных в регионах обычного ториевого фона, приведены в табл. 1, в то время как в табл. 2 представлены данные о концентрациях тория в регионах с высоким содержанием тория в окружающей среде, таких как Нигерия (район добычи олова), Малайзия (район добычи редкоземельных элементов), Индия и Турция (районы добычи тория). Высокие концентрации тория в растениях отмечены также на участках добычи урана и фосфатов, где вклад ^{230}Th , образующегося в результате цепочки распада ^{238}U , достаточно высок [2, 3]. Данные о концентрациях тория в растениях представлены как на основе сухого, так и на основе сырого вещества, поскольку значительная часть продукции растениеводства не высушивается перед потреблением.

Концентрации тория в растениях демонстрируют высокую изменчивость и варьируют от 0.5×10^{-5} до 2.8 Бк/кг для почв с нормальным фоном и от 0.058 до 80 Бк/кг (сухое вещество) для районов с высокими концентрациями тория в почве (ториевые провинции) и антропогенно-нарушенных территорий. К антропогенно-нарушенным территориям относятся районы, где велась добыча урана, тория, полиметаллических руд, а также минеральных удобрений (фосфаты).

Наиболее высокие значения содержания ^{232}Th отмечены для проб чебреца (тимьяна) (*Thymus vulgaris*), отобранных на территории со средними уровнями содержания тория в почве около $5.5 \times 10^3 \text{ Бк/кг}$ на сухой вес. Экстремально высокие уровни содержания ^{232}Th ($>10^4 \text{ Бк/кг}$) отмечены и в районе добычи олова в Нигерии (Бисичи). Отметим, что в обоих случаях содержание ^{232}Th в почвах на порядок больше, чем в большинстве других регионов с почвами, обогащенными торием.

В таблицах 1 и 2 данные представлены территориями с тропическим, субтропическим, сухим и континентальным климатом. Поскольку корневое поглощение изотопов тория растениями относительно невелико, в районах с засушливым

климатом внешнее загрязнение может иметь большое значение. Так, А.М. Arogunjo [30], изучая концентрации ^{232}Th в злаках в области повышенного ториевого фона в Нигерии, показал, что средняя концентрация ^{232}Th в немомытом рисе достигала $10.5 \pm 2.13 \text{ Бк/кг}$ (сырой вес), а для промытого риса аналогичные значения были в 2.5 раза ниже. Аналогичные результаты были получены в исследованиях S.I. Ibrahim, W. Whicker [34], в которых было отмечено, что концентрации тория в немомытых природных травах были в 2 раза выше по сравнению с растениями, где пробы растений промывались. Таким образом, вклад внешнего загрязнения растений торием в зонах с умеренным и сухим климатом может существенно превышать вклад корневого поступления, в отличие от территорий с повышенным увлажнением, в которых корневое поглощение может доминировать.

Значительных сезонных изменений содержания тория в растениях обнаружено не было. В то же время исследования, проведенные в Испании, показали, что повышенные концентрации ^{230}Th в листьях средиземноморских видов растений наблюдались весной и самые низкие осенью (во время листопада), в то время как для листьев деревьев самые высокие концентрации были обнаружены в старой биомассе [35, 36]. Более высокое накопление тория в старой биомассе наблюдалось также во многих других исследованиях [1].

Накопление тория во мхах и лишайниках

Полученные данные показывают, что концентрации тория во мхах и лишайниках находятся в диапазоне $4.1\text{--}22.8 \text{ Бк/кг}$, что выше, чем содержание этого элемента в травянистых и древесных растениях (табл. 1). Среднее геометрическое значение концентраций ^{232}Th в этой группе составило 10.3 Бк/кг (сухой вес).

Показано, что видовые особенности мхов и лишайников имеют важное значение с точки зрения задерживания тория из атмосферы. Так, S. Dragovic [17] представила данные по концентрациям ^{232}Th в 42 видах мхов с различными механизмами поглощения этого радионуклида из окружающей среды, которые находились в диапазоне $0.8\text{--}13.7 \text{ Бк/кг}$ (сухой вес). Наибольшие концентрации были обнаружены в гипновых мхах (*Hypnum cupressiforme*), тогда как самые низкие концентрации были в стелющихся мхах, таких как гилокомиум блестящий (*Hylocomium splendens*), отличающихся по морфологии. Таким образом, установлено, что первичное задерживание и поглощение мхом находящихся в воздухе твердых частиц значительно зависят от морфологии поверхности.

Более высокие концентрации активности ^{232}Th , составляющие $18\text{--}19 \text{ Бк/кг}$, отмечены в мхах и

Таблица 1. Концентрации тория в растениях: области с нормальным фоном, Бк/кг (сухой вес). Данные, приведенные на сырой вес, показаны курсивом
Table 1. Thorium concentrations in plants: areas with normal background, Bq/kg (dry). Data given in fresh weight are shown in *Italics*

Страна	Растения	^{232}Th	Ссылки
<i>Австралия</i>	<i>Фрукты</i>	2.6×10^{-4}	[4]
Бельгия	Пшеница (корни)*	0.6 ± 0.2	[5]
Бельгия	Пшеница (стебли)*	0.2 ± 0.04	[5]
Бельгия	Пшеница (зерно)*	0.05 ± 0.03	[5]
<i>Бразилия</i>	<i>Корнеплоды</i>	4.0×10^{-3}	[6]
<i>Бразилия</i>	<i>Картофель</i>	9.0×10^{-4}	[6]
<i>Бразилия</i>	<i>Пшеница (зерно)</i>	2.5×10^{-3}	[6]
<i>Бразилия</i>	<i>Бобы</i>	1.2×10^{-2}	[6]
<i>Бразилия</i>	<i>Листовые овощи</i>	1.1×10^{-3}	[6]
<i>Бразилия</i>	<i>Нелистовые овощи</i>	1.4×10^{-3}	[6]
<i>Бразилия</i>	<i>Рис</i>	3.2×10^{-3}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Картофель</i>	9.8×10^{-4}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Фрукты (апельсины)</i>	3.5×10^{-3}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Фрукты (яблоки)</i>	8.0×10^{-5}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Фрукты (папайя)</i>	3.6×10^{-4}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Фрукты (ананас)</i>	3.0×10^{-4}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Овощи (капуста)</i>	5.0×10^{-5}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Овощи (цветная капуста)</i>	2.0×10^{-4}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Овощи (помидоры)</i>	1.1×10^{-3}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Овощи (лук)</i>	2.0×10^{-4}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Овощи (шпинат)</i>	1.6×10^{-2}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Бобы</i>	2.0×10^{-3}	[7]
<i>Бразилия</i>	<i>Листовые овощи</i>	1.2×10^{-3}	[7]
Хорватия	Травы*	0.99 ± 0.76	[9]
Хорватия	Кустарники*	0.64 ± 0.9	[9]
Хорватия	Деревья*	0.24 ± 0.15	[9]
СССР	Деревья (древесина)	0.18 ± 0.06	[10]
СССР	Деревья (листья)	1.8 ± 1.2	[10]
СССР	Деревья (кора)	2.4 ± 1.3	[10]
Индия	Рожь, кукуруза*	0.016 ± 0.003	[11]
Индия	Рис*	$(5.0 \pm 0.5) \times 10^{-3}$	[11]
Индия	Листовые овощи*	0.04 ± 0.02	[11]
Индия	Корнеплоды*	0.04 ± 0.035	[11]
Индия	Фрукты*	4.0×10^{-3}	[11]
Индия	Пшеница (зерно)	1.1 ± 0.02	[12]
Индия	Пшеница (зерно)	0.16 ± 0.02	[12]
Марокко	Лечебные растения (корни)	2.5 ± 0.51	[13]
Марокко	Лечебные растения (листья)	1.8 ± 0.5	[13]
Марокко	Лечебные растения (плоды)	1.2 ± 0.4	[13]
Норвегия	Мхи	19	[14]

Таблица 1. Окончание

Страна	Растения	^{232}Th	Ссылки
Норвегия	Лишайники	18	[14]
Норвегия	Деревья (береза, ель)	0.08–0.036	[14]
Польша	Пшеница (мука)	$(2.0 \pm 0.3) \times 10^{-3}$	[15]
Польша	Картофель	1.9 ± 0.06	[15]
Польша	Овощи	$(1.2 \pm 0.7) \times 10^{-3}$	[15]
Польша	Листовые овощи	$(4.8 \pm 2.3) \times 10^{-3}$	[15]
Польша	Фрукты	$(1.6 \pm 1.0) \times 10^{-3}$	[15]
Сербия	Лишайники	7.6	[16]
Сербия	Мох	4.1	[16]
Сербия	Мох	5.0 ± 2.8	[17]
Сербия	Природные травы	9.6	[18]
Сербия	Лишайники	22.8	[18]
Сербия	Кустарник	3.66	[18]
Сербия	Деревья	0.08	[18]
Словения	Смешанные травы	1.36 ± 0.05	[19]
Испания	Природные травы	1.3 ± 0.8	[20]
Таиланд	Овощи (9 видов)	0.84 ± 2.3	[21]
Таиланд	Рис (зерно)	$(5.0 \pm 0.5) \times 10^{-3}$	[21]
Таиланд	Фрукты (6 видов)	0.03 ± 0.03	[21]
Англия	Природные травы*	0.6 ± 0.85	[22]
Англия	Сосна*	$(5.2 \pm 4.2) \times 10^{-2}$	[22]
США	Картофель	0.03	[23]
США	Овощи (тыква)	0.08	[23]
США	Травы	0.2	[23]
США	Смешанные травы	1.5 ± 0.4 – 1.9 ± 0.4	[24]
США	Тупело (листья)	0.13 ± 0.04	[25]
США	Амбровое дерево (листья)	0.17 ± 0.04	[25]
США	Початки кукурузы	0.043 ± 0.05	[27]
США	Кукурузный силос	0.12 ± 0.02	[26]
США	Люцерна – третий укос	0.15 ± 0.05	[26]
США	Люцерна – второй укос	0.06 ± 0.004	[26]
США	Природные травы (немытые)	0.42 ± 0.04	[26]
США	Природные травы (отмытые)	0.14 ± 0.01	[26]

*Данные приведены для ^{228}Th .

лишайниках, отобранных в Норвегии [14]. В то же время среднее содержание тория во мхах, отобранных А.Т. Ramli [28] в районе добычи редкоземельных элементов, составляющее 9.5 Бк/кг, статистически не отличалось от средних значений, полученных для регионов с фоновым содержанием тория в окружающей среде.

Накопление тория в природных травах

Природные травы также известны как хорошие концентраторы радионуклидов. В работе [9]

приведены данные о концентрациях ^{232}Th в зоне со средиземноморским климатом для шести видов трав: липкая блошница, ситник острый, бес-смертник песчаный, рисовидка и тростник обыкновенный, которые варьировали от 0.16 до 2.1 Бк/кг (сухая масса). Полученные значения содержания тория в травянистой растительности примерно в 10 раз меньше, чем уровни содержания этого элемента в пробах мхов, оцененных для близкой по характеристикам территории в работе S. Dragovic [17].

Таблица 2. Концентрации тория в растениях: районы с высокой концентрацией тория в почве, Бк/кг (сухая масса)
Table 2. Thorium concentrations in plants: areas with high concentrations of thorium in soil, Bq/kg (dry mass). Data given in fresh weight are shown in *Italics*

Страна	Растения	^{232}Th	Ссылки
<i>Австралия</i>	<i>Картофель</i>	0.03 ± 0.01	[4]
<i>Австралия</i>	<i>Фрукты (зеленая слива)</i>	$(1.2 \pm 0.8) \times 10^{-1}$	[4]
<i>Австралия</i>	<i>Фрукты (яблоко)</i>	$(1.1 \pm 0.5) \times 10^2$	[4]
<i>Австралия</i>	<i>Фрукты (козья слива)</i>	$(0.9 \pm 0.2) \times 10^{-1}$	[4]
<i>Индия</i>	<i>Рис</i>	1.8 ± 0.1	[27]
<i>Индия</i>	<i>Пшеница</i>	1.7–1.8	[27]
<i>Индия</i>	<i>Турецкий горох</i>	0.2–2.0	[27]
<i>Индия</i>	<i>Чечевица</i>	0.3 ± 0.02	[27]
<i>Индия</i>	<i>Горох</i>	<0.2–0.7	[27]
Малайзия	Мох	9.5 ± 5.9	[28]
Малайзия	Фрукты	0.03 ± 0.03	[28]
Малайзия	Трава	0.38 ± 0.3	[28]
Нигерия	Пшеница (зерно)	6.0	[29]
Нигерия	Белые бобы	6.0 ± 1.3	[30]
Нигерия	Красные бобы	3.5 ± 1.9	[30]
Нигерия	Рис (немытый)	10.5 ± 2.0	[30]
Нигерия	Рис (мытый)	4.0 ± 1.8	[30]
Нигерия	Корни маниоки	3.5 ± 1.9	[30]
Нигерия	Слоновая трава	33.4 ± 3.9	[31]
Нигерия	Овощи (капуста)	0.073 ± 0.01	[32]
Нигерия	Овощи (огурцы)	0.13 ± 0.03	[32]
Нигерия	Овощи (шпинат)	1.3 ± 0.1	[32]
Нигерия	Белые бобы	$(6.2 \pm 1.6) \times 10^{-2}$	[32]
Нигерия	Зеленые бобы	0.44 ± 0.01	[32]
Нигерия	Рис	$(9.6 \pm 2.0) \times 10^{-2}$	[32]
Нигерия	Маис	$(5.8 \pm 2.0) \times 10^{-2}$	[32]
Нигерия	Таро	0.3 ± 0.08	[32]
Нигерия	Ямс	0.4 ± 0.01	[32]
Нигерия	Картофель	1.1 ± 0.03	[32]
Испания	Трава	1.5 ± 0.8	[20]
Турция	Чебрец	71–92	[33]
США (Саванна Ривер)	Нисса (листья)	25 ± 14	[25]
США (Саванна Ривер)	Амбровое дерево (листья)	22 ± 5	[25]
США (Саванна Ривер)	Сосна (иголки)	0.81 ± 0.41	[25]
США (Саванна Ривер)	Клен (листья)	2.0 ± 0.8	[25]
США (Саванна Ривер)	Водяной дуб (листья)	6.4 ± 0.8	[25]
США	Трава	2.2 ± 2.2	[34]

S.I. Ibrahim и W. Whicker [34] представили данные о концентрации изотопов тория в смешанных пробах природных трав (*Agropyron*, *Loelera*, *Hordeum* и *Oryzopsis*, *Melilotus*, *Kochia*, *Salsola*, *Artemisia*), отобранных в месте добычи урана. Кон-

центрации тория в растительности были измерены в пробах растений, отобранных за пределами промышленной площадки (в фоновых областях), на рекультивированных землях и на участках вблизи бывших хвостохранилищ. Концентрация ^{232}Th

в пробах растительности варьировала в диапазоне 1–3 Бк/кг. В работе приводятся довольно высокие значения содержания в пробах растительности и других изотопов тория: ^{228}Th (9.3 ± 1.9 Бк/кг, сухой вес) и ^{230}Th (11.0 ± 1.5 Бк/кг, сухой вес), указывающие на влияние прошлой деятельности по добыче и обогащению урана. Высокие концентрации ^{228}Th и ^{230}Th в растениях наблюдались и в зоне, которая была реабилитирована после вывода предприятия из эксплуатации.

В ряде работ, помимо ^{232}Th , также была представлена информация и для других изотопов тория, которые относятся к цепочкам распада ^{238}U и ^{232}Th . По данным работы [35] концентрация ^{228}Th в пастбищной траве, отобранной в Испании, составляет 8.0 ± 3.0 Бк/кг, в то время для Великобритании и Сербии (район с повышенным выходом урановых пород) содержание ^{230}Th (продукт распада ^{238}U) в растениях составляло 0.13 и 11.2 Бк/кг (сухой вес) [18, 22].

Данные по содержанию тория в растениях антропогенно-нарушенных территорий, как правило, превышают типичные для фоновых областей значения. Так, исключительно высокими являются концентрации ^{232}Th , составляющие 33.4 Бк/кг (сухой вес) в пробах травы, отобранных в районе расположения предприятия по добыче олова в Нигерии [31]. Максимально высокие концентрации тория, составляющие 70–90 Бк/кг (сухая масса), отмечены в пробах тимьяна (*Thymus squarrosus* L.), взятых вблизи предприятия по добыче ториевой руды в Кызылкаорене, Турция [33].

В то же время концентрации ^{232}Th в пробах, отобранных на территориях с повышенным содержанием тория, были меньше, чем это можно было ожидать на основе данных, полученных в регионах с нормальным фоном. Это позволяет сделать вывод о наличии у растений определенных механизмов, влияющих на поглощение тория.

Накопление тория в древесных растениях

Концентрации ^{232}Th в листьях древесных растений, отобранных в районах с фоновыми уровнями тория в почвах, находились в диапазоне от 0.05 до 1.8 Бк/кг (сухой массы) со средним геометрическим 0.7 Бк/кг. Данные по концентрации ^{232}Th в древесине кустарников варьировали в более высоких пределах от 0.5 до 0.7 Бк/кг. Распределение тория по органам является довольно неоднородным. Максимальные уровни содержания тория отмечаются в коре и листьях, что показывает значимость внешнего загрязнения, содержание этого элемента в древесине примерно в 10 раз ниже (табл. 1).

Концентрации ^{232}Th в листьях древесных растений, отобранных в районах с повышенным со-

держанием тория, до двух порядков величины выше, чем на участках с обычным фоном (геометрическое среднее – 5.6 Бк/кг (сухой массы)). Исследования, посвященные оценке эффективности фитоэкстракции ^{232}Th из почв водно-болотных угодий, расположенных в пойме р. Савана [25], показали, что концентрации ^{232}Th в листьях ниссы и амбрового дерева достигают 25 Бк/кг, что свидетельствует о возможности применения этих видов растений для фиторемедиации. Концентрации тория в листьях деревьев с загрязненных водно-болотных угодий были выше, чем в листьях деревьев, отобранных на незагрязненных участках (табл. 2), но существенно не отличались от концентраций тория в древесных растениях других подобных участков [34].

Содержание тория в злаках

Концентрации ^{232}Th в зерне, оцененные на основе всех доступных данных, варьируют от 2.0×10^{-3} до 1.1 Бк/кг со средним геометрическим 1.6×10^{-2} Бк/кг (табл. 1). Наименьшие значения содержания тория в зерне, которые варьируют от 1.0×10^{-3} до 1.1×10^{-2} Бк/кг со средним геометрическим 4.0×10^{-3} Бк/кг злаковых, отмечены для риса. Концентрации ^{232}Th в зерне пшеницы, выращиваемой в Индии, существенно превышают этот диапазон и варьируют диапазоне от 0.5 ± 0.1 до 1.1 ± 0.2 Бк/кг в зависимости от свойств почвы. Более низкие значения концентрации в зерне озимой пшеницы 0.05 ± 0.03 Бк/кг, хотя и превышающие содержание ^{232}Th в рисе, получены при изучении влияния технологий органического земледелия на поступление в растения естественных тяжелых радионуклидов в Бельгии [5]. В то же время и эти достаточно низкие для злаков значения существенно выше значений концентраций тория в рисе (табл. 3).

Концентрации ^{232}Th в зерне злаков, выращиваемых в местах повышенного содержания тория в почвах, варьировали в более высоком диапазоне от 0.096 до 10.5 со средним геометрическим 2.6 Бк/кг (сухая масса). Максимальные концентрации тория в злаках (рисе) (10.5 ± 1.8 Бк/кг (сухая масса)) отмечены в Нигерии. При этом концентрация ^{232}Th в непромытом рисе достигала 10.5 ± 1.8 Бк/кг (сухая масса), тогда как после промывки эта величина снижалась до 4.0 ± 1.8 Бк/кг [30]. Таким образом, для злаковых культур также отмечается влияние поверхностного загрязнения на содержание тория в растениях, что необходимо учитывать при оценке значимости путей, определяющих загрязнение растений.

Отметим, что концентрации ^{232}Th в зерне, измеренные как в областях с фоновыми концентрациями тория в почвах, так и в антропогенно-нарушенных ландшафтах, во многих случаях выше

справочного значения 3.0×10^{-3} , указанного в докладе НКДАР ООН [2].

Накопление тория в овощах

Овощи представляют собой очень разнообразную группу растений и включают клубни и корнеплоды, листовые овощи, бобы и другие, т.е. растения, которые нельзя отнести ни к одной из вышеуказанных групп. Некоторая часть данных об овощах была дана на сырую массу, так как они чаще потребляются в свежем виде.

Клубни и корнеплоды

Концентрации ^{232}Th в этой группе овощей варьировали от 9.0×10^{-4} до 1.9 Бк/кг со средним геометрическим 1.6×10^{-4} Бк/кг (сырой вес). Наибольшие концентрации ^{232}Th отмечены в диком картофеле, выращивание которого в Австралии отличается от технологий производства картофеля в других странах. Концентрации ^{232}Th в корнеплодах были несколько выше, чем у картофеля, и варьировали в интервале $0.4\text{--}4.0 \times 10^{-2}$ Бк/кг со средним геометрическим 1.2×10^{-3} Бк/кг.

Концентрации ^{232}Th в различных видах клубнеплодов в районах с повышенным содержанием тория в почвах (от 374 до 2200 Бк/кг сухой массы) были получены в районе расположения месторождений олова в Нигерии. Содержание тория в картофеле в этом регионе на три порядка выше, чем соответствующие значения для фоновых областей. Высокие концентрации тория в клубнях могут быть объяснены как разнообразием различных видов клубнеплодов, культивируемых в Нигерии, так и высокими концентрациями тория на участках, используемых для выращивания растений.

Другие овощи

Концентрации ^{232}Th в овощах в регионах обычного ториевого фона составляют от 5.0×10^{-5} до 8.4×10^{-2} Бк/кг при геометрическом среднем значении, равном 2.4×10^{-3} Бк/кг (сырая масса). В регионах с повышенным ториевым фоном (район добычи тория в Нигерии) эта величина равна 3.7×10^{-2} Бк/кг, что существенно выше среднего значения, рассчитанного для фоновых территорий.

Как листовые, так и нелистовые овощи включают много видов, таких как капуста, огурцы, кабачки и помидоры, которые отличаются по содержанию сухого вещества и в различной степени подвержены загрязнению частицами тория, находящимися в атмосфере. Среднее геометрическое концентраций ^{232}Th в листовых овощах со-

Таблица 3. Справочные значения для концентраций изотопов тория в некоторых растительных продуктах, принятых в докладе НКДАР ООН [2]

Table 3. Reference Values for thorium isotope concentrations in the plant products as adopted in the UNSCEAR Report [2]

Группа продуктов	Активность (мБк/кг, сырой вес)		
	^{228}Th	^{230}Th	^{232}Th
Зерно	3	10	3
Листовые овощи	15	20	15
Корнеплоды и фрукты	0.5	0.5	0.5

ставило 7.6×10^{-3} Бк/кг. В нелистовых овощах эта величина оказалась равной 1.5×10^{-3} Бк/кг, отражая особенности путей загрязнения торием этих видов растений.

Концентрации тория в листовых овощах в регионах с естественным ториевым фоном примерно в 2 раза ниже справочного значения 1.5×10^{-2} Бк/кг для этой группы овощей, указанного в докладе НКДАР ООН [2], а средняя концентрация для нелистовых превышает справочное значение 0.5×10^{-3} Бк/кг (сырой вес), приведенное в публикации НКДАР [2]. Таким образом, справочные значения НКДАР занимают промежуточное значение между оценками, сделанными в настоящей работе для территорий с фоновыми и повышенными уровнями тория.

Содержание тория в фруктах

Концентрации изотопов тория в фруктах относительно низки и варьируют в регионах с естественным ториевым фоном от 1.0×10^{-5} до 4.0×10^{-3} Бк/кг (сырая масса) с геометрическим средним 8.5×10^{-4} Бк/кг. Более высокие значения, составляющие $0.01\text{--}0.02$ Бк/кг (сырая масса), отмечены в районе добычи редких металлов в Малайзии [28] и в зоне добычи урана в Австралии [4]. Среднее геометрическое концентраций в фруктах – 2.9×10^{-2} Бк/кг, оцененное для зоны с высоким содержанием тория в окружающей среде, примерно более чем в 10 раз превышает справочное значение 5.0×10^{-4} Бк/кг, приведенное в докладе НКДАР ООН (2000) [2], тогда как содержание тория в фруктах, измеренное на территориях нормального фона, довольно близко к этой величине.

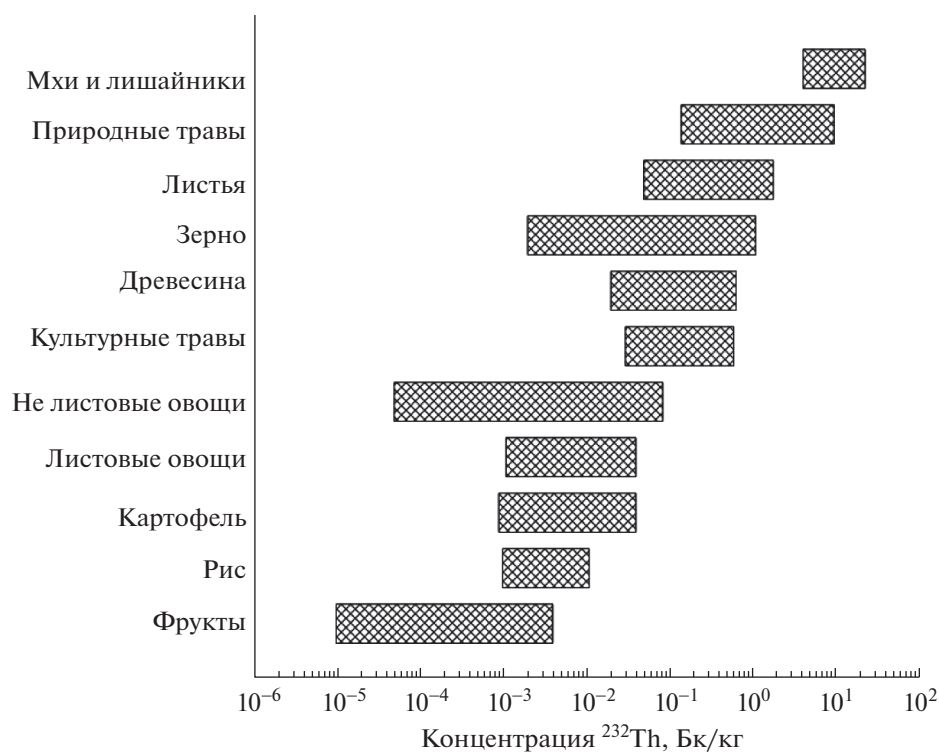


Рис. 1. Концентрации ^{232}Th в различных группах растений.
Fig. 1. Concentrations of ^{232}Th in different groups of plants.

Сравнительный анализ содержания тория в растениях

Данные по содержанию тория в каждой из рассматриваемых групп растений варьируют до двух порядков величины (рис. 1). Средние геометрические значения концентрации ^{232}Th в растениях, рассчитанные на сухой вес, можно представить в виде ряда: < фрукты < рис < листовые овощи и картофель < нелистовые овощи < культурные травы и древесина < зерно злаковых растений (отличных от риса) и листья древесных растений < < природные травы < мхи и лишайники. Таким образом, самые высокие концентрации ^{232}Th наблюдаются во мхах и лишайниках, а самые низкие – в фруктах. Следует также отметить, что для категорий фруктов и нелистовых овощей отмечена очень высокая вариабельность данных, что связано как с разнообразием морфологии плодов растений, относящихся к этим категориям, так и различным вкладом путей загрязнения, определяющих концентрацию тория в этих объектах.

Изотопные различия

Источники информации, которые предоставляют данные для трех наиболее важных изотопов тория, ограничены. Обычно предполагается, что

^{232}Th и ^{228}Th находятся в равновесии (цепочка распада ^{232}Th), в то время как концентрации активности ^{230}Th (цепочка распада ^{238}U) в природных объектах могут варьировать в зависимости от содержания в почвах урана и антропогенной активности, обуславливающей дополнительное поступление ^{238}U в окружающую среду. В среднем концентрация ^{230}Th в злаках в 3 раза выше, чем в ^{232}Th , в 1.3 раза выше в листовых овощах и близка в корнеплодах и фруктах [2].

Данные о концентрациях ^{228}Th , ^{230}Th и ^{232}Th в 22 видах растений, включая два вида злаковых, шесть видов плодовых и 14 видов овощей, показывают, что отношения ^{228}Th к ^{232}Th и ^{230}Th к ^{232}Th в этих видах растений варьируют от 1.4 до 21.8 и от 0.7 до 1.9, в то время как средние значения этих отношений составляют 6.0 ± 5.4 и 1.3 ± 0.4 соответственно [15, 39]. Видно, что во всех этих случаях концентрация активности ^{228}Th значительно превышала концентрацию ^{232}Th , а концентрация ^{230}Th имела тенденцию быть выше. Это позволяет сделать вывод, что в природе наблюдается значительное отклонение содержания ^{228}Th от равновесия, связанное с возможным обогащением природных объектов ^{228}Ra .

Более высокие концентрации активности ^{228}Th и ^{230}Th по сравнению с концентрациями ^{232}Th были также отмечены S.I. Ibrahim, W. Whicker [34] для района добычи и переработки урана в штате Вайоминг (США). Отношения концентраций активности $^{228}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ и $^{230}\text{Th}/^{232}\text{Th}$ варьировали от 4.9 до 8.6 и от 3.9 до 3.86×10^2 . Более низкие значения этих отношений отмечались для реабилитированных земель, а высокие — для растений, отобранных возле хвостохранилища. Отмечено, что более высокие концентрации активности ^{228}Th могут быть связаны с обогащением растений ^{228}Ra и (или) ^{228}Ac в растениях, в дополнение к прямому поступлению из почвы ^{228}Th [34]. Это предположение было подтверждено данными работ [15, 39], в которых показана прямая связь концентраций ^{228}Ra и ^{228}Th в продуктах питания растительного происхождения, потребляемых в Центральной Польше [15].

Концентрации ^{230}Th в растениях обычно находятся в диапазоне 10^{-2} – 10^{-3} Бк/кг (сухой вес). Существенно более высокие концентрации этого изотопа — 1.8 ± 1.1 и 7.2 ± 5.2 Бк/кг отмечены в *Spartina densiflora* (природной растительности, типичной для болотных районов в Европе), отобранной вблизи завода по производству фосфатов в Испании. Соотношения концентраций ^{228}Th и ^{230}Th к ^{232}Th составляли 5.4 ± 1.4 и 1.4 ± 0.3 Бк/кг соответственно и были аналогичны тем, которые были измерены для почвы [3]. Эти данные хорошо согласуются с измерениями содержания тория, выполненными в центральной Польше [15, 39] и позволяют сделать вывод о том, что цепочка распада ^{238}U является важным источником тория в растениях, что указывает на необходимость совместного рассмотрения продуктов распада ^{238}U и ^{232}Th в природных средах.

Распределение тория по органам и тканям растений

Хотя данные о распределении тория в различных тканях растений ограничены, они позволяют сделать некоторые выводы, важные для понимания переноса тория в растениях. L. Oufni [13] исследовал накопление и транслокацию тория у 16 видов лекарственных трав, отобранных в местах с фоновым содержанием тория. Наибольшие концентрации ^{232}Th наблюдались в корнях растений, за которыми следовали листья, стебель, семена и плоды. Отношения концентраций тория в листьях, стеблях и плодах к содержанию тория в корнях варьировали в узких пределах: 0.76–0.79, 0.63–66 и 0.45–0.46 соответственно. Важным моментом является то, что хотя разница в накоплении тория в разных частях растений была статистически значимой, она была ниже, чем можно

было ожидать. Отношения концентраций тория в плодах и семенах к концентрациям в листьях составляли 0.58–0.60.

В то же время имеются данные и о гораздо более значительных различиях между накоплением тория в корнях и стеблях трав, отобранных в местах с высоким содержанием тория в почве. Отношения концентрации тория в стеблях к содержанию тория в корнях находились в диапазоне 0.07–0.2 со средним значением 0.11 ± 0.04 [28]. Аналогичные данные для некоторых тропических растений и риса приводятся в работе [21]. Показано, что содержание ^{232}Th в шелухе в 1.7 раза выше, чем в рисе, тогда как отношение концентраций тория в стебле и листьях к концентрации тория в корнях кангала (многолетней травы, культивируемой в южной части Китая, Таиланда и Индонезии) составляет 0.05 и 0.13 соответственно.

Более высокие различия между содержанием тория в листьях, плодах и корнях субтропических деревьев отмечены для района бывшего места добычи урана в Испании: отношения концентраций ^{230}Th в плодах и в листьях соответствующим значениям в корнях были на уровне 0.07–0.08 [36].

Данные о распределении тория в различных тканях пшеницы, отобранной на Индо-Гангской равнине, Пенджаб (Индия), представлены на рис. 2. Видно, что отношения содержания тория в тканях растений к содержанию этого элемента в корнях можно представить в виде ряда: корень > шелуха > стебель > зерно соответственно (рис. 1).

У древесных растений торий также распределяется неоднородно, показывая способность к более высокому накоплению в более старой биомассе [1]. Высокие концентрации тория наблюдались в корнях, за которыми следуют листья (или иголки) и ветви, и, наконец, заболонь и древесина (табл. 4).

Общий вывод, относящийся к этим результатам, заключается в том, что во всех пробах растений, взятых в районах с различными концентрациями тория в почве, максимально высокие концентрации у растений наблюдались в корнях, в то время как концентрации радионуклидов в надземных тканях остаются довольно низкими. Таким образом, можно сделать заключение, что корни играют роль биологического барьера для проникновения тория в растения.

Зависимость концентрации тория в растениях от концентрации тория в почве

Хотя при оценке поступления тория из почвы в растения обычно используется концепция линейности, т.е. предполагается, что концентрация тория в растительности прямо пропорциональна концентрации этого элемента в почве, существует достаточно много данных, противоречащих

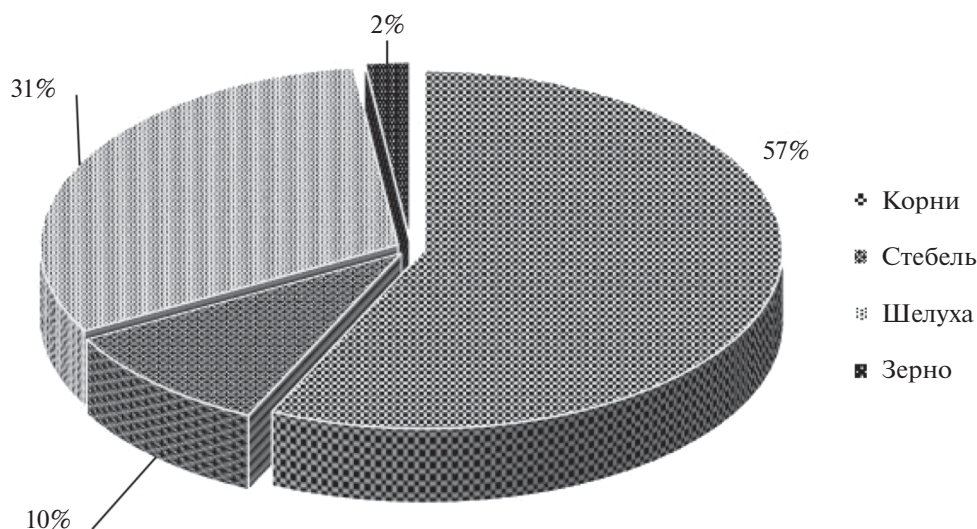


Рис. 2. Распределение тория по тканям пшеницы (по данным работы [12]).

Fig. 2. Distribution of thorium among wheat tissues (according to [12]).

этой концепции. В работе [40] представлены данные о концентрациях ^{232}Th в девяти кормовых видах трав для одинаковых по агрохимическим характеристикам почв с двумя уровнями загрязнения 312 и 605 Бк/кг (сухой вес), т.е. для участков, которые различались в уровнях загрязнения торием примерно в 2 раза. Отношения концентраций ^{232}Th в растениях к содержанию ^{232}Th в почве ($K_{\text{п}}$) на участках с более высоким загрязнением почвы были ниже, чем в растениях на участках с более низкими концентрациями тория. Подобные закономерности накопления тория растениями также описаны в работах [1, 28, 31].

Это может объясняться как эффектом фитотоксичности, так и присутствием определенных

механизмов, ограничивающих поступление тория в растительность. Как следствие, использование концепции линейности коэффициентов перехода во всем наблюдаемом диапазоне концентраций этого элемента в окружающей среде неприменимо.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Концентрации ^{232}Th в растениях изменяются в широких пределах от 0.5×10^{-4} до 22 Бк/кг для почв с нормальным фоном и от 0.058 до 80 Бк/кг для районов с высокими концентрациями тория в почве. Накопление тория в растениях зависит от особенностей растительности. Более высокие концентрации активности ^{232}Th наблюдаются во

Таблица 4. Средние концентрации ^{232}Th в растениях тайги (сухая масса) [10]

Table 4. Mean concentrations of ^{232}Th in taiga plants (dry mass) [10]

Вид растений	Концентрация ^{232}Th , Бк/кг (сухой вес)				Число образцов
	кора	древесина	ветки	листья	
Береза пушистая	0.18	0.12	0.22	1.45	12
Ель сибирская	1.48	0.13	0.39	1.05	14
Сибирская Лиственница	2.20			1.58	3
Рябина	2.81	0.22		0.95	8
Осина	2.84	0.18	0.75	0.56	3
Черная ива	2.91	0.27	0.59	2.98	3
Ива двухцветная	4.14			3.85	3
Черника		0.72		4.20	8
Багульник		0.63		5.95	4
Вороника		0.24		0.70	3

мхах и лишайниках, а более низкие – во фруктах и овощах. Корневое поглощение изотопов тория растениями невелико, поэтому в регионах с умеренным и сухим климатом преобладающий вклад в загрязнение растений торием могут вносить частицы пыли, содержащие торий. Особенно значим этот путь загрязнения в антропогенно-нарушенных ландшафтах, в которых содержание тория в нижних слоях атмосферы может быть существенным. Следует также отметить, что в природе наблюдается значительное отклонение содержания ^{228}Th (входящего в цепочку распада ^{232}Th) от равновесия, связанное с возможным обогащением природных объектов ^{228}Ra , а высокие значения отношения ^{230}Th к ^{232}Th – присутствием в почвах повышенных концентраций ^{238}U . В ряде исследований показано, что зависимость поступления тория в растения от его содержания в почве отклоняется от линейной зависимости. Это ограничивает использование коэффициентов перехода для прогнозирования поступления этого радионуклида в растения и определяет необходимость продолжения исследований механизмов его накопления в растительности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алексахин Р.М., Архипов Н.П., Бархударов Р.М. и др.* Тяжелые естественные радионуклиды в биосфере: Миграция и биологическое действие на популяции и биогеоценозы. М.: Наука, 1990. 368 с. [*Alexakhin R.M., Arkhipov N.P., Barkhudarov R.M., et al.* Heavy Natural Radionuclides in Biosphere: Migration and Biological Effects on Population and Biogeocenoses. М.: Nauka, 1990. 368 p. (In Russ.)]
2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with scientific annexes, Annex B. New York: UNSCEAR, 2000. 84–156.
3. *Фесенко С.В., Емлютина Е.С.* Концентрация тория в природных средах: обзор мировых данных // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2020. Т. 60. № 5. С. 542–555. [*Fesenko S.V., Emlutina E.S.* Thorium concentrations in the environment: a review of the world data // *Radiacionnaya biologiya. Radiojehologiya*. 2020. V. 60. № 5. P. 542–555. (In Russ.)]
4. *Ryan B., Martin P., Iles M.* Uranium-series radionuclides in native fruits and vegetables of northern Australia // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2005. V. 264. № 2. P. 407–412.
5. *Lindahl P., et al.* Natural radioactivity in winter wheat from organic and conventional agricultural systems // *J. Environ. Radioact.* 2011. V. 102. P. 163–169.
6. *Amaral E.C.S., Rochedo E.R.R., Paretzke H.G., Franca E.P.* The radiological impact of agricultural activities in an area of high natural radioactivity // *Radiat. Prot. Dosim.* 1992. V. 45. P. 289–292.
7. *Santos E.E., Lauria D.C., Amaral E.C.S., Rochedo E.R.* Daily ingestion of ^{232}Th , ^{238}U , ^{226}Ra , ^{228}Ra and ^{210}Pb in vegetables by inhabitants of Rio de Janeiro City // *J. Environ. Radioact.* 2002. V. 62. P. 75–86.
8. *Apps M.J., Duke M.J.M., Stephens-Newsham L.G.* A study of radionuclides in vegetation on abandoned uranium tailings // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1988. V. 123. P. 133–147.
9. *Skoko B., Marovi G., Babi D.* Radioactivity in the Mediterranean flora of the Kastela Bay, Croatia // *J. Environ. Radioact.* 2014. V. 135. P. 36–43.
10. *Верховская И.Н., Вавилов П.П., Маслов В.И.* Миграция естественных радиоактивных элементов в окружающей среде и распределение их между биотическими и абиотическими компонентами земной среды // *Изв. АН СССР. Сер. Биология*. 1967. Т. 2. С. 270–285. [*Verhovskaja I.N., Vavilov P.P., Maslov V.I.* Migracija estestvennyh radioaktivnyh jelementov v okruzhajushhej srede i raspredelenie ih mezhdu bioticheskim i abioticheskim komponentami zemnoj srede // *Izvestija AN SSSR. Seriya Biologiya*. 1967. V. 2. P. 270–285. (In Russ.)]
11. *Jha S.K., Gothankar S., Longwai P.S. et al.* Intake of ^{238}U and ^{232}Th through the consumption of foodstuffs by tribal populations practicing slash and burn agriculture in an extremely high rainfall area // *J. Environ. Radioact.* 2012. V. 103. P. 1–6.
12. *Pulhani V.A., Dafauti S., Hegde A.G. et al.* Uptake and distribution of natural radioactivity in wheat plants from soil // *J. Environ. Radioact.* 2005. V. 79. P. 331–346.
13. *Oufni L., Taj S., Manaut B., Eddouks M.* Transfer of uranium and thorium from soil to different parts of medicinal plants using SSNTD // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2011. V. 287. P. 403–410.
14. *Popic J.M., Salbu B., Strand T., Skipperud L.* Assessment of radionuclide and metal contamination in a thorium rich area in Norway // *J. Environ. Monit.* 2011. V. 13. P. 1730–1738.
15. *Pietrzak-Flis Z., Rosiak L., Suplinska M.M. et al.* Dietary intake of ^{238}U , ^{234}U , ^{230}Th , ^{232}Th and ^{226}Ra in the adult population of central Poland // *Sci. Tot. Environ.* 2001. V. 273. P. 163–169.
16. *Milošević Z., Kljajic R., Bauman A., Kljajic R.* Radiochemical studies of U, Ra-226 and Th in lichens, moss, and wildlife in central Yugoslavia // Second special symposium on natural radiation in the environment (Conference proceedings) Bombay, Bhabha Atomic Research Centre, 1981. Bombay, 1982. P. 36–37.
17. *Dragovic S., Mihailovic N., Gajic B.* Quantification of transfer of ^{238}U , ^{226}Ra , ^{232}Th , ^{40}K and ^{137}Cs in mosses of a semi-natural ecosystem // *J. Environ. Radioact.* 2010. V. 101. P. 159–164.
18. *Ćujić M., Dragović S.* Assessment of dose rate to terrestrial biota in the area around coal fired power plant applying ERICA tool and RESRAD BIOTA code // *J. Environ. Radioact.* 2017. V. 188. P. 108–114.
19. *Štok M., Smodiš B.* Natural radionuclides in milk from the vicinity of a former uranium mine // *Nucl. Engineer. Des.* 2011. V. 241. P. 1277–1281.
20. *Martinez-Aguirre A., Garcia-Orellana I., Garcia-Leon M.* Transfer of Natural Radionuclides from Soils to Plants in a Marsh Enhanced by the Operation of Non-Nuclear Industries // *J. Environ. Radioact.* 1997. V. 35. P. 149–171.
21. *Kritsanuwat R., Sahoo S.K., Arae H., Fukushi M.* Distribution of ^{238}U and ^{232}Th in selected soil and plant

- samples as well as soil to plant transfer // *Radioanal. Nucl. Chem.* 2015. V. 303. P. 2571–2577.
22. *Beresford N.A., Barnett C.L., Jones D.G. et al.* Background exposure rates of terrestrial wildlife in England and Wales // *J. Environ. Radioact.* 2008. V. 99. P. 1430–1439.
 23. *Laul C.J., Weimerr W.C., Rancitelli L.A.* Biogeochemical distribution of rare earth and other trace elements in plants and soils // *Origin and Distribution of the Elements*. 11 / Ed. L.H. Ahrens. Oxford: Pergamon Press, 1979. 390 p.
 24. *Ibrahim S.A., Wrenn M.E., Singh N.P. et al.* Thorium concentrations in human tissues from two US populations // *Health Physics*. 1983. V. 44. P. 213–220.
 25. *Hinton T.G., Knox A.S., Kaplan D.I., Sharitz R.* Phytoextraction of uranium and thorium by native trees in a contaminated wetland // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 2005. V. 264. № 2. P. 417–422.
 26. *Linsalata P., et al.* An assessment of soil-to-plant concentration ratios for some natural analogues of the transuranic elements // *Health Phys.* 1989. V. 56. P. 33–46.
 27. *Lenka P., et al.* Ingestion dose from ^{238}U , ^{232}Th , ^{226}Ra , ^{40}K and ^{137}Cs in cereals, pulses and drinking water to adult population in a high background radiation area, Odisha, India // *Radiat. Prot. Dosim.* 2012. V. 153. P. 328–333.
 28. *Ramli A.T., Wahab A., Hussein M.A., Wood A.K.* Environmental ^{238}U and ^{232}Th concentration measurements in an area of high-level natural background radiation at Palong, Johor, Malaysia // *J. Environ. Radioact.* 2005. V. 80. P. 287–304.
 29. *Olomo J.B.* The natural radioactivity in some Nigerian foodstuffs // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*. 1990. V. 299. P. 666–669.
 30. *Arogunjo A.M., Ofuga E.E., Afolabi M.A.* Levels of natural radionuclides in some Nigerian cereals and tubers // *J. Environ. Radioact.* 2005. V. 82. P. 1–6.
 31. *Jibiri N.N., Ajao A.O.* Natural activities of ^{40}K , ^{238}U and ^{232}Th in elephant grass (*Pennisetum purpureum*) in Ibadan metropolis, Nigeria // *J. Environ. Radioact.* 2005. V. 78. P. 105–111.
 32. *Arogunjo A.M., et al.* Uranium and thorium in soils, mineral sands, water and food samples in a tin mining area in Nigeria with elevated activity // *J. Environ. Radioact.* 2009. V. 100. P. 232–240.
 33. *Zararsiz A., Kirmaz R., Arikan P.* Field study on thorium uptake by plants within and around of a thorium ore deposit // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1997. V. 222. P. 257.
 34. *Ibrahim S.I., Whicker W.* Comparative uptake of U and Th by native plants at a U production site // *Health Physics*. 1987. V. 54. № 4. P. 413–419.
 35. *Baeza A., Paniagua J., Rufo M. et al.* Seasonal variations in radionuclide transfer a Mediterranean grazing-land ecosystem // *J. Environ. Radioact.* 2001. V. 55. P. 283–302.
 36. *Blanco Rodriguez M.P., Vera Tome F., Lozano J.C., Perez Fernandez M.A.* Transfer of ^{238}U , ^{230}Th , ^{226}Ra , and ^{210}Pb from soils to tree and shrub species in a Mediterranean area // *Appl. Radiat. Isot.* 2010. V. 68. P. 1154–1159.
 37. *Markert B.* Instrumental multi-element analysis of plants (VCH-Verlagsgesellschaft mbH. Weheim, 1991. P. 25–48.
 38. International Atomic Energy Agency. Quantification of radionuclide transfers in terrestrial and freshwater environments for radiological assessments. TECDOC 1616. Vienna: IAEA, 2009. 640 p.
 39. *Pietrzak-Flis Z., Suplinska M.M., Rosiak L.* The dietary intake of ^{238}U , ^{234}U , ^{230}Th , ^{232}Th , ^{228}Th and ^{226}Ra from food and drinking water by inhabitants of the Waibrzych region // *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 1997. V. 222. P. 189–193.
 40. *Chen S.B., Zhu Y.G., Hu Q.H.* Soil to plant transfer of ^{238}U , ^{226}Ra , ^{232}Th on a uranium mining-impacted soil from south-eastern China // *J. Environ. Radioact.* 2005. V. 82. P. 223–236.
 41. ICRP. Environmental Protection – the Concept and Use of Reference Animals and Plants. ICRP Publication 108. Ann. ICRP. 38. Oxford, UK: Elsevier Science Ltd. 2008. 242 p.
 42. *Martin P., Hancock G.J., Johnston A., Murray A.S.* Natural-series radionuclides in traditional north Australian Aboriginal foods // *J. Environ. Radioact.* 1998. V. 40. P. 37–58.
 43. *Таскаев А.И., Титаева Н.А., Алексахин Р.М., Поликарпов Г.Г.* Распределение и миграция естественных радионуклидов в природных биогеносах // Тяжелые естественные радионуклиды в биосфере / Под ред. Р.М. Алексахина. М.: Наука, 1990. С. 15–73. [*Taskaev A.I., Titaeva N.A., Alexakhin R.M., Polikarpov G.G.* Raspređenje i migracija estestvennyh radionuklidov v prirodnyh biogeocenozah // Tjzhelye estestvennye radionuklidy v biosphere / Ed. R.M. Alexakhin. Moskva: Nauka, 1990. P. 15–73. (In Russ.)]

Thorium Concentration in Plants: A Review of World Data

S. V. Fesenko^{a,#} and E. S. Emlyutina^a

^a Russian Institute of Radiology and Agroecology, Obninsk, Russia

[#]E-mail: Corwin_17F@mail.ru

A review of available data on thorium concentrations in plants and related foodstuffs is presented. It is shown that the concentration of ^{232}Th in plants in regions with normal background radiation varies from 0.5×10^{-4} to 22 Bq/kg, while in regions with elevated environmental thorium concentrations it reaches 0.058–80.0 Bq/kg. It was also shown that the distribution of thorium among plant tissues is heterogeneous. The role of root systems as a biological barrier for thorium penetration into plants is noted.

Keywords: thorium, uranium, plants, data review, concentration ration

РЕЦЕНЗИИ

**ВИДНЫЕ ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ УЧЕНЫЕ В ОБЛАСТИ РАДИОБИОЛОГИИ,
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И БЕЗОПАСНОСТИ (БИОБИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ
СПРАВОЧНИК) / Под общей редакцией Л.А. Ильина, А.С. Самойлова, И.Б. Ушакова.
М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2021. 616 с.**

DOI: 10.31857/S0869803122040087

В 2021 г. Государственному научному центру Российской Федерации – Федеральному медицинскому биофизическому центру им. А.И. Бурназяна ФМБА России исполнилось 75 лет. Ранее он носил название “Институт биофизики” сначала АМН СССР, а затем Министерства здравоохранения СССР. Основными направлениями исследований этого центра, хорошо известного научному сообществу во всем мире, были и остаются вопросы радиобиологии, радиационной медицины, радиационной безопасности и создания радиофармацевтических препаратов. Появление и активное развитие этих направлений в послевоенные годы самым тесным образом связаны с успехом атомного проекта в СССР, завершившегося появлением в стране и мире атомной промышленности, а затем и радиационной медицины.

Среди ряда ярких научных событий юбилейного года необходимо отметить выход в свет книги, посвященной памяти ученых, которые внесли значительный вклад в создание и развитие указанных направлений. Это книга, увидевшая свет под названием “Видные отечественные ученые в области радиобиологии, радиационной медицины и безопасности (Биобиблиографический справочник)”. Книга хорошо оформлена и, несмотря на небольшой тираж – 1500 экземпляров, доступна широкому кругу заинтересованных читателей, благодаря размещению на сайте издательства по ссылке: https://fmbafmbc.ru/scientific-activities/publishing/publisher/?ELEMENT_ID=8787.

Подготовка книги была задумана и начата составителями еще в 2017 г. и тогда же, как указано в предисловии, была создана редколлегия из представителей более чем 30 НИИ и лечебных радиологических учреждений страны для сбора и подготовки материала и определены критерии выбора для включения в книгу информации о тех или иных ученых. В книге представлены краткие биографии и сведения об основных публикациях ученых, имеющих степень доктора наук по специальности одного из направлений; кандидатов наук, имеющих крупные работы и книги, внесшие существенный вклад в развитие радиобиологии, дозиметрии излучений и радиационной медицины, и ученых – лауреатов Государственных премий и премий Правительства. Такое строение книги подчеркнуто в подзаголовке – “Биобиблиографический справочник”.

Краткие очерки об ученых приведены в алфавитном порядке, содержат их фотографии и краткий список основных научных трудов. Следует подчеркнуть, что в книге собрана информация об ученых, работавших в области радиационных исследований в самых разных профильных учреждениях страны, а не только в институте-юбилере и его филиалах. Составители

книги отмечают, что в подготовительной работе были использованы архивные материалы и сведения, полученные в ответ на разосланные запросы, от коллег из разных научных учреждений, но при этом составители допускают, что собранная информация не является абсолютно полной. Поэтому авторы оставляют возможность пополнения книги новыми сведениями, которые могут быть направлены по адресу: iushakov@fmbafmba.ru для внесения в ее электронную версию.

Книга завораживает историями человеческих жизней, посвященных науке, за которыми встает и история страны, которая дала людям удивительные возможности. Переворачивая страницы биографий, читатель невольно обращает внимание на место рождения ученых – крупнейших ученых в своей области. И оказывается, что многие из них родились отнюдь не в столичных городах или крупных научных центрах, а в селах и небольших городках самых разных районов и республик СССР – страны, где путь к получению высшего образования был открыт для всех. Судьба многих из ученых старшего поколения связана с участием в Великой Отечественной войне, и только после ее окончания эти люди пришли в науку. Биографии некоторых ученых-радиобиологов настолько необычны и связаны с перипетиями своего времени, что легли в основу хорошо известных художественных произведений. Так, биография Н.В. Тимофеева-Ресовского стала не только основой всем хорошо известной повести Д.А. Гранина “Зубр”, но и ряда других публикаций. По уникальным воспоминаниям ученых – сотрудников Лаборатории Б написана замечательная книга Б.М. Емельянова и В.С. Гаврильченко “Лаборатория “Б”. Сунгульский феномен”, увидевшая свет к 100-летию юбилею Н.В. Тимофеева-Ресовского. Многие из опубликованных в “Биобиблиографическом справочнике” биографии ученых настолько интересны для современников, что могут стать основой новых художественных произведений, произведений для серии “ЖЗЛ” и исследований в области истории науки.

Как уже отмечено выше, в книге собрана информация о крупных ученых своего времени и в своей области. Но читая эти биографии, понимаешь, сколько судеб коллег, сподвижников и соратников стоит за этими учеными. Поэтому это еще и книга памяти обо всех, чьими трудами создана и развивается радиобиология и все ее направления, и она будет интересна всем, кто работал и работает в этой области, а также родным и близким ученых и тем, кто интересуется историей развития отечественной науки.

*Е.Ю. Москалева,
НИЦ “Курчатовский институт”*

ЕВГЕНИЮ АЛЕКСАНДРОВИЧУ КРАСАВИНУ – 80 ЛЕТ

DOI: 10.31857/S0869803122040117



20 апреля 2022 г. исполнилось 80 лет выдающемуся ученому, доктору биологических наук, профессору, научному руководителю Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ, председателю Научного совета РАН по радиобиологии, члену-корреспонденту РАН Евгению Александровичу Красавину, признанному в нашей стране и за рубежом специалисту в области теоретической, медицинской и космической радиобиологии.

Главной областью научных интересов Е.А. Красавина являются вопросы биологического действия излучений с разными физическими характеристиками. Актуальность исследований обусловлена, прежде всего, тем, что излучения широкого спектра линейных передач энергии (ЛПЭ) являются уникальным инструментом при решении ряда фундаментальных проблем различных областей биологии, и необходимостью решения современных практических задач: возрастающим использованием ускоренных заряженных частиц в клинике лучевой терапии, необходимостью совершенствования мер защиты персонала, работающего в смешанных полях ионизирующих излучений, защитой экипажей космических кораблей в условиях длительных межпланетных полетов. Под его руководством в ОИЯИ реализуется международная программа радиобиологических исследований, включающая изучение различных аспектов действия тяжелых заряженных частиц на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях. Важным разделом

программы является изучение функциональных нарушений высших интегративных функций центральной нервной системы при действии многозарядных ионов высоких энергий.

В последние годы по предложению Е.А. Красавина разработан принципиально новый подход к повышению биологической эффективности пучков протонов медицинского назначения. В частности, метод основан на применении официального препарата (арабинозидцитозина), используемого в онкологической практике при лечении раковых заболеваний кровеносной системы. Обнаружено, что при введении препарата перед облучением клеток человека ионизирующими излучениями (протонами, гамма-квантами) происходит трансформация односторонних разрывов в двунитевые разрывы ДНК. Применение предложенного подхода, обеспечивающего существенное повышение биологической эффективности пучков протонов, значительно сближает области использования протонных и углеродных ускорителей для терапевтических целей.

Совместно с коллегами из РАН Е.А. Красавиным выдвинута и экспериментально обоснована новая концепция радиационного риска при пилотируемых полетах в дальнем космосе (марсианская миссия, полеты к астероидам, лунная программа). Она базируется на результатах экспериментов, свидетельствующих о высокой биологической эффективности тяжелых заряженных частиц, входящих в состав галактических кос-

мических лучей, которые могут обуславливать развитие нарушений, влияющих на операторскую деятельность экипажей непосредственно в ходе полета. Для оценки радиационного риска при пилотируемых межпланетных полетах предложено понятие “вероятности успешного выполнения миссии”. Разработанный подход к оценке радиационного риска меняет парадигму космической радиобиологии применительно к длительным полетам вне магнитосферы Земли. Новая парадигма требует изменения основных направлений научных исследований в области космической радиобиологии, обуславливает необходимость разработки новых нормативных документов обеспечения радиационной безопасности при пилотируемых полетах в дальний космос.

По инициативе Е.А. Красавина в ОИЯИ реализуется программа астробиологических исследований. Она нацелена на изучение формирования пребиотических соединений при действии на формамид – соединение, широко распространенное в межзвездной и межпланетной средах, космических видов излучений (протонов и многозарядных ионов) в присутствии катализаторов, полученных из метеоритов различных классов. В ходе исследований впервые выявлены все типы нуклеиновых оснований, входящих в структуру РНК и ДНК, различные аминокислоты, карбоксильные кислоты и сахара. Большая часть полученных соединений являются ключевыми компонентами генетических и метаболических процессов существующих организмов на Земле. Эти разработки открывают новые перспек-

тивы решения фундаментальной проблемы формирования живых систем.

Е.А. Красавин – автор более 340 научных работ и пяти монографий. Под его руководством защищено три докторских и 14 кандидатских диссертаций, результаты исследований многократно отмечены премиями ОИЯИ. Он ведет активную педагогическую деятельность, подготавливая специалистов в области радиобиологии. С 1998 г. Е.А. Красавин руководит организованной им в Государственном университете “Дубна” кафедрой биофизики. Ему присвоено звание “Заслуженный профессор университета”.

Е.А. Красавину присвоено звание “Почетный деятель науки и техники Московской области”, он награжден медалью ордена “За заслуги перед Отечеством” II и I степени, нагрудным знаком “Почетный работник науки и техники Российской Федерации”, медалью Федерации космонавтики России “Юрий Алексеевич Гагарин”, высшей наградой Академии наук Монголии – Золотой медалью “Хубилай-хаан”, указом Президента Монголии награжден орденом “Алтан гадас” (Полярная звезда), Почетной Грамотой Министерства образования и науки РФ, наградами и грамотами Российской Федерации и других стран.

Друзья, коллеги, ученики сердечно поздравляют Евгения Александровича с замечательным юбилеем и желают ему крепкого здоровья, новых достижений и научных открытий, долгих лет плодотворной творческой жизни.