

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106353>

# Факторы риска заболеваемости злокачественными новообразованиями печени у работников, подвергшихся хроническому облучению

Г.В. Жунтова, М.В. Банникова, Т.В. Азизова

Южно-Уральский институт биофизики, г. Озерск, Челябинская область, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Цель.** Оценить влияние нерадиационных факторов и ионизирующего излучения на заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) печени у работников радиационно опасного предприятия.

**Методы.** Выполнено ретроспективное исследование в когорте работников ПО «Маяк» (численность 22 377 человек, 1948–1982 гг. найма, наблюдение до 31.12.2018). В анализ включено 60 случаев ЗНО печени, подтвержденных гистологическим исследованием. На основе регрессии Пуассона вычислено отношение рисков (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) для исследованных факторов.

**Результаты.** Риск ЗНО печени (все типы) увеличивался с достигнутым возрастом, а также при хронических заболеваниях печени — ОР=3,59 (95% ДИ 1,57; 7,21), желчного пузыря и желчных путей — ОР=1,83 (95% ДИ 1,07; 3,11), желчнокаменной болезни — ОР=2,45 (95% ДИ 1,15; 4,77). Вирусный гепатит повышал риск гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) — ОР=7,41 (95% ДИ 1,20; 24,63). Желчнокаменная болезнь увеличивала риск холангиокарциномы (ХК) — ОР=14,69 (95% ДИ 3,05; 56,18). Риск гемангиосаркомы (ГАС) повышали хронические болезни печени — ОР=7,52 (95% ДИ 1,68; 24,48), болезни желчного пузыря и желчных путей — ОР=6,01 (95% ДИ 1,86; 26,88). Обнаружено увеличение риска ЗНО печени и ГАС при внешнем  $\gamma$ -облучении >0,5 Гр и внутреннем  $\alpha$ -облучении от плутония >1,0 Гр. Риск ГЦК повышался при  $\alpha$ -облучении >4,0 Гр и не был связан с  $\gamma$ -облучением. Риск ХК возрастал при  $\gamma$ -облучении >1,0 Гр и не зависел от  $\alpha$ -облучения. В структуре ЗНО печени была высокой доля ГАС (26,7%), из них 68,8% относились к диапазону доз внутреннего  $\alpha$ -облучения >4,0 Гр.

**Заключение.** Ионизирующее излучение, хронические заболевания гепатобилиарной системы и вирусный гепатит (в отношении ГЦК) оказывали влияние на заболеваемость ЗНО печени у работников ПО «Маяк». Для уточнения риска, связанного с профессиональным облучением, требуется анализ зависимости «доза-ответ» с учетом действия нерадиационных факторов.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования печени; факторы риска; внешнее  $\gamma$ -облучение; внутреннее  $\alpha$ -облучение; плутоний; ПО «Маяк».

## Как цитировать:

Жунтова Г.В., Банникова М.В., Азизова Т.В. Факторы риска заболеваемости злокачественными новообразованиями печени у работников, подвергшихся хроническому облучению // Экология человека. 2022. Т. 29, №5. С. 333–344. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106353>

DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106353>

# Risk factors of liver malignancies in workers chronically exposed to ionizing radiation

Galina V. Zhuntova, Mariya V. Bannikova, Tamara V. Azizova

Southern Urals Biophysics Institute, Ozersk, Chelyabinsk region, Russian Federation

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To assess the impact of non-radiation factors and ionizing radiation on the incidence of liver malignant neoplasms in workers of a nuclear facility.

**METHODS:** This was a retrospective study that considered a cohort of Mayak PA workers (22,377 individuals hired during 1948–1982 and followed up until 31.12.2018). The analysis included 60 malignant neoplasms of liver that were histologically confirmed. Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated in relation to factors under the study using Poisson's regression.

**RESULTS:** The risk of total liver malignancies increased with attained age and for individuals with chronic liver diseases — HR=3,59 (95%CI 1,57; 7,21), chronic gallbladder and biliary tract diseases HR=1,83 (95%CI 1,07; 3,11), gallstone disease — HR=2,45 (95%CI 1,15; 4,77). Viral hepatitis elevated the risk of hepatocellular carcinoma (HCC) — HR=7,41 (95%CI 1,20; 24,63). Gallstone disease raised the risk of cholangiocarcinoma (CC) — HR=14,69 (95%CI 3,05; 56,18). Risk of hemangiosarcoma (HAS) was increased in individuals with chronic liver diseases — HR=7,52 (95%CI 1,68; 24,48), and with diseases of the gallbladder and biliary tract — HR=6,01 (95%CI 1,86; 26,88). The risks of total liver malignancies and HAS were found to increase due to external exposure at gamma dose >0,5 Gy and internal exposure at alpha dose of plutonium >1,0 Gy. The risk of HCC increased with alpha dose >4,0 Gy and was not associated with external gamma-ray exposure. The risk of CC increased with gamma-ray exposure at doses >1,0 Gy and was not associated with alpha particle exposure. Among total liver malignancies, the number of HAS was high (26,7%) and among them 68,8% were observed at internal exposure alpha doses >4,0 Gy.

**CONCLUSIONS:** Incidence of liver malignancies in Mayak PA workers was associated with ionizing radiation, chronic diseases of hepatobiliary tract and viral hepatitis (in case of HCC). To investigate the risk related to occupational radiation exposure, we need to perform a dose-response analysis that will consider non-radiation factors.

**Keywords:** liver malignant neoplasms; risk factors; external gamma-ray exposure; internal alpha-particle exposure; plutonium; Mayak PA

## For citation:

Zhuntova GV, Bannikova MV, Azizova TV. Risk factors of liver malignancies in workers chronically exposed to ionizing radiation. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2022;29(5):333–344. DOI: <https://doi.org/10.17816/humeco106353>

Received: 17.04.2022

Accepted: 22.05.2022

Published online: 23.06.2022

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) печени представляют серьезную проблему для системы здравоохранения, т.к. характеризуются высокой смертностью [1]. Самый распространенный тип рака печени — гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), второе место по частоте занимает холангиокарцинома (ХК), значительно реже встречается гемангиосаркома (ГАС) и другие гистологические типы.

Заболеваемость ЗНО печени значительно варьирует в разных странах и зависит от распространенности факторов риска [1–2]. Наиболее важными этиологическими факторами ЗНО печени являются вирусные гепатиты В и С, употребление алкоголя и неалкогольная жировая болезнь печени [2]. Получены свидетельства о связи ЗНО печени с курением, воздействием афлатоксинов и других химических канцерогенов [3].

Увеличение риска заболеваемости и смертности от ЗНО печени вследствие острого  $\gamma$ -нейтронного облучения обнаружено в когорте лиц, переживших атомные бомбардировки в Японии (когорта LSS) [4–5]. Высокий риск ЗНО печени выявлен у пациентов, которым при рентгенологическом обследовании вводился контрастный препарат Торотраст, содержащий  $\alpha$ -активный диоксид тория [6].

В когорте персонала предприятия атомной промышленности ФГУП «Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк») установлена связь между внутренним  $\alpha$ -облучением от инкорпорированного плутония и риском заболеваемости и смертности от ЗНО печени [7–9]. В настоящее время существенно увеличен период наблюдения за когортой работников ПО «Маяк», усовершенствована система оценки доз внутреннего  $\alpha$ -облучения [10], дополнены данные о нерадиационных факторах и перенесенных заболеваниях, что создает предпосылки для продолжения исследования и уточнения полученных ранее результатов.

**Цель** настоящего исследования — выявление факторов, оказывающих влияние на риск заболеваемости ЗНО печени у работников, подвергшихся профессиональному облучению.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное когортное исследование среди персонала реакторного, радиохимического и плутониевого заводов ПО «Маяк», начавшего трудовую деятельность на предприятии в 1948–1982 гг. (численность 22 377 человек, в том числе мужчины — 75,6%). Рассмотрен период наблюдения с даты найма работников до 31 декабря 2018 г. Для работников, заболевших ЗНО печени, умерших или выбывших на другое место жительства до конца 2018 г., период наблюдения был ограничен соответственно датой установления диагноза ЗНО печени, датой смерти, датой последней медицинской информации.

Подробное описание когорты работников ПО «Маяк» и базы данных «Клиника», которая содержит информацию, используемую для проведения эпидемиологических исследований, опубликовано ранее [11–12]. Члены когорты подвергались профессиональному хроническому внешнему  $\gamma$ -облучению, кроме этого часть работников подвергалась внутреннему  $\alpha$ -облучению от плутония, поступавшего в организм ингаляционным путем. Поглощенные в печени дозы внешнего  $\gamma$ - и внутреннего  $\alpha$ -излучения рассчитаны на основании «Дозиметрической системы работников ПО «Маяк»–2013» на дату окончания наблюдения [10]. Дозы внешнего  $\gamma$ -облучения известны для всех членов когорты. Дозы внутреннего  $\alpha$ -облучения доступны для 35,8% работников, что связано с особенностями становления системы дозиметрического контроля на ПО «Маяк» (мониторинг внутреннего  $\alpha$ -облучения персонала был начат только в 1960-е гг. и вводился в практику поэтапно) [10].

Сведения об отношении к курению и употреблению алкоголя получены путем опроса работников во время регулярных профилактических медицинских осмотров [11], к категории злоупотребляющих алкоголем относили работников, у которых в медицинской документации были зафиксированы диагнозы «бытовое пьянство» и «хронический алкоголизм». Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{рост}^2$  (кг/м<sup>2</sup>). Величина  $\text{ИМТ} \geq 25$  кг/м<sup>2</sup> была принята в качестве критерия избыточной массы тела и ожирения. Данные о перенесенном вирусном гепатите и хронических заболеваниях гепатобилиарной системы (В15–19, К73–74, К80, К81.1, К83 по МКБ-10) учитывались, если эти диагнозы были установлены не позже чем за 2 года до окончания периода наблюдения работников (диагностики ЗНО печени), аналогичным образом учитывалась величина ИМТ.

Оценки отношения рисков (ОР) заболеваемости ЗНО печени в зависимости от нерадиационных факторов и доз профессионального облучения были вычислены на основе регрессии Пуассона с помощью модуля AMFIT, а группировка данных и расчет человеко-лет под риском — с помощью модуля DATAV программы EPICURE [13]. При расчете ОР методом стратификации учитывалось влияние пола и достигнутого возраста. Для ОР вычислен 95% доверительный интервал (95% ДИ), который определялся на основе критерия отношения правдоподобия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 60 случаев ЗНО печени, которые были зарегистрированы у работников изучаемой когорты на 31 декабря 2018 г. и подтверждены результатами гистологического исследования. В структуре ЗНО печени представлены следующие гистологические типы: ГЦК (32 случая — 53,3%), ГАС (16 случаев — 26,6%), ХК (10 случаев — 16,7%), анапластический рак (2 случая — 3,4%).

В табл. 1 приведены значения ОР заболеваемости работников ЗНО печени (все гистологические типы опухолей вместе) в зависимости от нерадиационных факторов и доз профессионального облучения. Оценка ОР заболеваемости ЗНО печени у женщин была ниже, по сравнению с мужчинами, но различия не являлись статистически значимыми. ОР заболеваемости ЗНО печени был статистически значимо ниже у работников моложе 59 лет, по сравнению с возрастной категорией от 60 до 69 лет. Не выявлено связи между отношением работников к курению, употреблению алкоголя и риском заболеваемости ЗНО печени (см. табл. 1).

Обнаружено статистически значимое увеличение ОР заболеваемости ЗНО печени при наличии у работников следующих заболеваний: хронические болезни печени — в 3,59 раза, желчнокаменная болезнь — в 2,45 раза, хронические болезни желчного пузыря и желчных путей — в 1,83 раза. У работников, перенесших вирусный гепатит, оценка ОР заболеваемости ЗНО печени составила 3,94, но не достигала уровня статистической значимости. Не выявлено связи между величиной ИМТ и риском заболеваемости ЗНО печени (см. табл. 1).

Риск заболеваемости ЗНО печени был почти в 4 раза ниже у работников, нанятых на ПО «Маяк» в 1961–1982 гг., по сравнению с теми, кто начал трудиться на предприятии в 1948–1960 гг. Обнаружено статистически значимое увеличение ОР заболеваемости ЗНО печени (более, чем в 3 раза) при внешнем  $\gamma$ -облучении в дозах  $>0,5$  Гр, по сравнению с диапазоном  $\leq 0,5$  Гр. При внутреннем  $\alpha$ -облучении  $>1,0$ – $4,0$  Гр риск заболеваемости ЗНО печени был повышен в 4,29 раза, по отношению к уровню  $\leq 0,1$  Гр, а в диапазоне доз  $\alpha$ -облучения  $>4,0$  Гр величина ОР составила 119,0, оценки ОР являлись статистически значимыми (см. табл. 1).

Анализ, выполненный для отдельных гистологических типов ЗНО печени (ГЦК, ХК и ГАС), показал следующее. Риск заболеваемости ГЦК был ниже у женщин, по сравнению с мужчинами, почти в 3 раза, кроме этого, обнаружено снижение ОР у работников моложе 60 лет, по сравнению с возрастной категорией от 60 до 69 лет, различия являлись статистически значимыми. Статистически значимое увеличение риска заболеваемости ГЦК установлено у работников, перенесших вирусный гепатит (ОР=7,41), а также при внутреннем  $\alpha$ -облучении в дозах  $>4$  Гр (ОР=67,52, по сравнению с облучением в дозах  $\leq 0,5$  Гр). Не выявлено влияния на риск заболеваемости ГЦК других нерадиационных факторов, рассматриваемых в настоящем исследовании, и внешнего  $\gamma$ -облучения (табл. 2).

В изучаемой когорте все случаи ХК были диагностированы у мужчин в период до 1960 г. Риск заболеваемости ХК был статистически значимо ниже у работников моложе 50 лет, в сравнении с категорией от 60 до 69 лет. Статистически значимое повышение риска ХК обнаружено при наличии желчнокаменной болезни (ОР=14,69), а также при внешнем  $\gamma$ -облучении в дозах  $>1$  Гр (по отношению к облучению в дозах  $\leq 0,5$  Гр). Не установлено связи

между курением, употреблением алкоголя, хроническими заболеваниями печени, желчного пузыря и желчных путей, величиной ИМТ, а также внутренним  $\alpha$ -облучением и риском ХК (табл. 3).

Риск заболеваемости ГАС печени был статистически значимо выше у женщин, по сравнению с мужчинами (ОР=3,62), и не зависел от достигнутого возраста, отношения к курению и употреблению алкоголя, ИМТ (табл. 4). Статистически значимое увеличение риска ГАС обнаружено у работников с хроническими заболеваниями печени (ОР=7,52), желчного пузыря и желчных путей (ОР=6,01), но связи с наличием желчнокаменной болезни не выявлено.

Риск заболеваемости ГАС печени был ниже у работников, нанятых на ПО «Маяк» после 1960 г., по сравнению с теми, кто начал трудиться в 1948–1960 гг.. Он зависел от доз профессионального облучения и был выше почти в 19–20 раз при внешнем  $\gamma$ -облучении  $>0,5$  Гр, по сравнению с категорией  $\leq 0,5$  Гр. Высокий риск заболеваемости ГАС обнаружен в диапазонах доз внутреннего  $\alpha$ -облучения  $>1,0$ – $4,0$  Гр (ОР=61,51) и  $>4,0$  Гр (ОР=2142), по сравнению с категорией  $\leq 0,1$  Гр. Перечисленные различия являлись статистически значимыми (см. табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у работников изучаемой когорты риск заболеваемости ЗНО печени зависел от достигнутого возраста, наличия хронических заболеваний печени и желчного пузыря, желчнокаменной болезни. Отдельные гистологические типы ЗНО печени имели свои особенности.

Риск заболеваемости ГЦК был выше у мужчин по сравнению с женщинами, все случаи ХК были диагностированы только у мужчин, в то время как увеличение риска ГАС обнаружено у женщин. Зависимость риска заболеваемости от возраста установлена только для ГЦК и ХК, но не выявлена для ГАС. Наличие вирусного гепатита в анамнезе повышало риск ГЦК, однако среди работников с ХК и ГАС не было зарегистрировано случаев этого заболевания. Увеличение риска заболеваемости ХК было связано с наличием желчнокаменной болезни, а повышенный риск ГАС — с хроническими болезнями печени, желчного пузыря и желчных путей.

Согласно эпидемиологическим данным, в популяции риск заболеваемости ЗНО печени у мужчин в 2–3 раза выше, чем у женщин, и увеличивается в возрасте старше 60 лет [1, 14]. Гепатиты В и С являются наиболее значимыми факторами риска ГЦК, обуславливают не менее 60% случаев этого заболевания [15]. Риск развития ГЦК при инфицировании гепатитом В или С зависит от генотипа вируса, индивидуальных особенностей организма хозяина, влияния других факторов и может быть в десятки раз выше, по сравнению с неинфицированными людьми [16].

**Таблица 1.** Факторы риска заболеваемости злокачественными новообразованиями печени в когорте работников ПО «Маяк»  
**Table 1.** Risk factors of liver malignancies in Mayak PA workers cohort

Фактор Factor	Число случаев Number of cases	Человеко-годы наблюдения Man-years of follow-up	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	p
Пол / Gender:				
мужчины / men	42	417 828	1	Реф. / Ref.
женщины / women	18	177 960	0,67 (0,37; 1,15)	0,160
Достигнутый возраст, лет / Attained age, years:				
<50	6	361 186	0,05 (0,02; 0,12)	<0,001
50–59	15	109 467	0,44 (0,22; 0,83)	0,013
60–69	23	75 063	1	Реф. / Ref.
70–79	13	39 253	1,12 (0,55; 2,19)	>0,5
≥80	3	10 818	0,99 (0,23; 2,85)	>0,5
Курение* / Smoking*:				
не курил / never smoked	26	25 704	1	Реф. / Ref.
прекратил / gave up smoking	13	125 819	0,86 (0,38; 1,96)	>0,5
курит / smoker	21	205 816	1,40 (0,68; 3,03)	0,375
Употребление алкоголя* / Alcohol consumption*:				
редко / rarely	18	154 379	1	Реф. / Ref.
умеренно / moderately	26	272 662	0,69 (0,33; 1,45)	0,317
злоупотребление / abusing	16	149 584	0,85 (0,37; 2,01)	>0,5
Вирусный гепатит / Viral hepatitis:				
нет / no	58	592 228	1	Реф. / Ref.
да / yes	2	3560	3,94 (0,64; 12,64)	0,057
Хронические болезни печени / Chronic liver diseases:				
нет / no	52	584 059	1	Реф. / Ref.
да / yes	8	11 728	3,59 (1,57; 7,21)	<0,001
Желчнокаменная болезнь / Cholelithiasis:				
нет / no	49	571 673	1	Реф. / Ref.
да / yes	11	24 114	2,45 (1,15; 4,77)	0,013
Хронические болезни желчного пузыря и желчных путей / Chronic diseases of the gallbladder and biliary tract:				
нет / no	30	466 483	1	Реф. / Ref.
да / yes	30	129 305	1,83 (1,07; 3,11)	0,026
Индекс массы тела*, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index*, kg/m <sup>2</sup> :				
<25	16	192 738	1	Реф. / Ref.
≥25	41	372 553	1,16 (0,66; 2,15)	>0,5
Период найма, гг. / Hiring period, years:				
1948–1960	52	338 503	1	Реф. / Ref.
1961–1982	8	257 285	0,24 (0,10; 0,47)	<0,001
Внешнее γ-облучение, Гр / External γ-irradiation, Gy:				
≤0,5	23	425 684	1	Реф. / Ref.
>0,5–1,0	17	73 245	3,42 (1,79; 6,39)	<0,001
>1,0	20	78 697	3,55 (1,92; 6,52)	<0,001
Внутреннее α-облучение*, Гр / Internal α-irradiation*, Gy:				
≤0,1	21	279 360	1	Реф. / Ref.
>0,1–1,0	8	50 301	0,88 (0,36; 1,91)	>0,5
>1,0–4,0	4	5 119	4,29 (1,25; 11,33)	0,008
>4,0	15	1 055	119,0 (58,67; 235,9)	<0,001

Примечание: Реф. — референс. \* включены работники, для которых доступны данные о факторе.  
 Note: Ref. — reference. \* includes employees with the factor data available.

**Таблица 2.** Факторы риска заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой в когорте работников ПО «Маяк»**Table 2.** Risk factors of hepatocellular carcinoma in Mayak PA workers cohort

Фактор Factor	Число случаев Number of cases	Человеко-годы наблюдения Man-years of follow-up	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	<i>p</i>
Пол / Gender:				
мужчины / men	26	417 831	1	Реф. / Ref.
женщины / women	6	177 961	0,33 (0,12; 0,75)	0,014
Достигнутый возраст, лет / Attained age, years:				
<50	2	361 186	0,03 (0,004; 0,09)	<0,001
50–59	34	109 470	0,17 (0,05; 0,48)	0,002
60–69	15	75 064	1	Реф. / Ref.
70–79	9	39 253	1,26 (0,53; 2,85)	>0,5
≥80	2	10 818	1,17 (0,18; 4,17)	>0,5
Курение* / Smoking*:				
не курил / never smoked	10	257 044	1	Реф. / Ref.
прекратил / gave up smoking	7	125 820	0,94 (0,30; 3,10)	>0,5
курит / smoker	15	205 818	2,22 (0,84; 6,63)	0,126
Употребление алкоголя* / Alcohol consumption*:				
редко / rarely	5	154 381	1	Реф. / Ref.
умеренно / moderately	17	272 664	1,46 (0,47; 5,23)	>0,5
злоупотребление / abusing	10	149 585	1,76 (0,50; 7,06)	0,402
Вирусный гепатит / Viral hepatitis:				
нет / no	30	592 232	1	Реф. / Ref.
да / yes	2	3560	7,41 (1,20; 24,63)	0,006
Хронические болезни печени / Chronic liver diseases:				
нет / no	28	584 063	1	Реф. / Ref.
да / yes	4	11 729	2,88 (0,85; 7,39)	>0,5
Желчнокаменная болезнь / Cholelithiasis:				
нет / no	28	571 677	1	Реф. / Ref.
да / yes	4	24 114	1,36 (0,39; 3,69)	>0,5
Хронические болезни желчного пузыря и желчных путей / Chronic diseases of the gallbladder and biliary tract:				
нет / no	19	466 484	1	Реф. / Ref.
да / yes	13	129 308	1,20 (0,56; 2,48)	>0,5
Индекс массы тела*, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index*, kg/m <sup>2</sup> :				
<25	9	192 738	1	Реф. / Ref.
≥25	21	390 217	1,14 (0,53; 2,62)	>0,5
Период найма, гг. / Hiring period, years:				
1948–1960	25	338 507	1	Реф. / Ref.
1961–1982	7	257 285	0,48 (0,19; 1,07)	0,092
Внешнее γ-облучение, Гр / External γ-irradiation, Gy:				
≤0,5	18	425 686	1	Реф. / Ref.
>0,5–1,0	6	73 246	1,36 (0,49; 3,26)	>0,5
>1,0	8	78 698	1,57 (0,64; 3,51)	0,296
Внутреннее α-облучение*, Гр / Internal α-irradiation*, Gy:				
≤0,1	15	279 362	1	Реф. / Ref.
>0,1–1,0	4	50 301	0,75 (0,21; 2,09)	>0,5
>1,0–4,0	1	5 119	1,82 (0,10; 9,03)	>0,5
>4,0	4	1 056	67,52 (18,84; 191,6)	<0,001

Примечание: Реф. — референс. \* включены работники, для которых доступны данные о факторе.

Note: Ref. — reference. \* includes employees with the factor data available.

Связь между употреблением алкоголя и развитием ГЦК продемонстрирована во многих исследованиях. Показано, что риск ГЦК, обусловленный этим фактором, выше в 1,5–3 раза [17]. Риск ГЦК увеличивается при потреблении более 10 г этанола в день [18]. Еще одним значимым фактором в этиологии ГЦК является курение, с которым связано около 13% случаев этого заболевания в мире [14]. Показано, что риск ГЦК у курильщиков повышен почти в 2 раза [19].

В последние десятилетия в этиологии ГЦК возросла роль неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), связанной с метаболическими нарушениями (дислипидемия, резистентность к инсулину), сахарным диабетом 2 типа, избыточной массой тела и ожирением [20]. Получены данные об увеличении риска ГЦК почти в 2 раза

у людей с избыточной массой тела и ожирением [21] и в 3,51 раза у пациентов с НЖБП [20]. В настоящем исследовании не выявлено зависимости между курением, употреблением алкоголя, величиной ИМТ и риском ЗНО печени, что, в частности, может объясняться небольшим числом случаев заболеваний, включенных в анализ.

Факторами риска ХК являются врожденные кисты желчных протоков, первичный склерозирующий холангит, желчнокаменная болезнь, паразитарные инвазии [22]. Доля ГАС составляет менее 2% всех ЗНО печени, химические канцерогены (винилхлорид, фенилгидразин, и др.) играют важную роль в этиологии этого заболевания, отмечена также ассоциация ГАС с нейрофиброматозом и гемохроматозом [23].

**Таблица 3.** Факторы риска заболеваемости холангиокарциномой в когорте работников ПО «Маяк»

**Table 3.** Risk factors of cholangiocarcinoma in Mayak PA workers cohort

Фактор Factor	Число случаев Number of cases	Человеко-годы наблюдения Man-years of follow-up	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	<i>p</i>
Достигнутый возраст, лет / Attained age, years:				
<50	1	361 186	0,04 (0,002; 0,29)	0,005
50–59	5	109 467	0,78 (0,21; 3,16)	>0,5
60–69	4	75 065	1	Реф. / Ref.
Курение* / Smoking*:				
не курил / never smoked	2	257 045	1	Реф. / Ref.
прекратил / gave up smoking	4	125 827	1,31 (0,26; 9,42)	>0,5
курит / smoker	4	205 816	0,98 (0,19; 7,09)	>0,5
Употребление алкоголя* / Alcohol consumption*:				
умеренно / moderately	5	272 615	1	Реф. / Ref.
злоупотребление / abusing	5	149 641	1,59 (0,44; 5,72)	0,464
Хронические болезни печени / Chronic liver diseases:				
нет / no	9	584 070	1	Реф. / Ref.
да / yes	1	11 729	2,62 (0,14; 14,20)	0,364
Желчнокаменная болезнь / Cholelithiasis:				
нет / no	7	571 682	1	Реф. / Ref.
да / yes	3	24 117	14,69 (3,05; 56,18)	<0,001
Хронические болезни желчного пузыря и желчных путей / Chronic diseases of the gallbladder and biliary tract:				
нет / no	7	466 484	1	Реф. / Ref.
да / yes	3	129 318	1,44 (0,31; 5,28)	>0,5
Индекс массы тела*, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index*, kg/m <sup>2</sup> :				
<25	4	192 746	1	Реф. / Ref.
≥25	5	372 529	0,69 (0,18; 2,77)	>0,5
Внешнее γ-облучение, Гр / External γ-irradiation, Gy:				
≤0,5	3	425 693	1	Реф. / Ref.
>0,5–1,0	3	73 246	4,78 (0,88; 25,86)	0,056
>1,0	4	78 698	5,36 (1,18; 27,29)	0,028
Внутреннее α-облучение*, Гр / Internal α-irradiation*, Gy:				
≤0,1	5	279 364	1	Реф. / Ref.
>0,1–1,0	1	50 305	0,77 (0,04; 4,78)	>0,5
>1,0	1	6 175	6,66 (0,35; 41,66)	>0,5

Примечание: Реф. — референс. \* включены работники, для которых доступны данные о факторе.

Note: Ref. — reference. \* includes employees with the factor data available.

Ранее, в исследовании, включавшем 11 000 работников ПО «Маяк», начавших работу в 1948–1958 гг., было обнаружено увеличение риска смертности от ЗНО печени, преимущественно ГАС, при инкорпорации плутония более

7,4 кБк — ОР=17,0 (95% ДИ 8,0; 36,0) [7]. В дальнейшем когорта была расширена за счет работников, начавших трудиться на предприятии в более поздний период, вплоть до 1982 г., выявлена положительная статистически

**Таблица 4.** Факторы риска заболеваемости гемангиосаркомой печени в когорте работников ПО «Маяк»

**Table 4.** Risk factors of hemangiosarcoma in Mayak PA workers cohort

Фактор Factor	Число случаев Number of cases	Человеко-годы наблюдения Man-years of follow-up	ОР (95% ДИ) RR (95% CI)	<i>p</i>
Пол / Gender:				
мужчины / men	5	417 841	1	Реф. / Ref.
женщины / women	11	177 960	3,62 (1,29; 11,65)	0,019
Достигнутый возраст, лет / Attained age, years:				
<50	3	361 186	0,25 (0,05; 1,37)	0,092
50–59	5	109 470	1,25 (0,31; 6,10)	>0,5
60–69	3	75 065	1	Реф. / Ref.
70–79	4	39 261	2,23 (0,49; 11,33)	0,295
≥80	1	10 818	1,75 (0,09; 13,74)	>0,5
Курение* / Smoking*:				
не курил / never smoked	13	257 044	1	Реф. / Ref.
прекратил / gave up smoking	1	125 828	0,25 (0,01; 1,85)	0,233
курит / smoker	2	205 819	0,59 (0,08; 3,36)	>0,5
Употребление алкоголя* / Alcohol consumption*:				
редко / rarely	12	154 380	1	Реф. / Ref.
умеренно / moderately	3	272 617	0,17 (0,03; 1,01)	0,067
злоупотребление / abusing	1	149 641	0,14 (0,01; 1,05)	0,086
Хронические болезни печени / Chronic liver diseases:				
нет / no	13	584 072	1	Реф. / Ref.
да / yes	3	11 729	7,52 (1,68; 24,48)	0,002
Желчнокаменная болезнь / Cholelithiasis:				
нет / no	12	571 684	1	Реф. / Ref.
да / yes	4	24 117	2,67 (0,69; 8,43)	>0,116
Хронические болезни желчного пузыря и желчных путей / Chronic diseases of the gallbladder and biliary tract:				
нет / no	3	466 485	1	Реф. / Ref.
да / yes	13	129 316	6,01 (1,86; 26,88)	0,006
Индекс массы тела*, кг/м <sup>2</sup> / Body mass index*, kg/m <sup>2</sup> :				
<25	3	466 485	1	Реф. / Ref.
≥25	13	129 316	5,37 (0,88; 97,40)	0,105
Период найма, гг. / Hiring period, years:				
1948–1960	15	338 515	1	Реф. / Ref.
1961–1982	1	257 286	0,09 (0,005; 0,50)	0,026
Внешнее γ-облучение, Гр / External γ-irradiation, Gy:				
≤0,5	2	425 695	1	Реф. / Ref.
>0,5–1,0	7	73 245	19,79 (4,74; 133,40)	<0,001
>1,0	7	78 698	18,99 (4,54; 128,20)	<0,001
Внутреннее α-облучение*, Гр / Internal α-irradiation*, Gy:				
≤0,1	1	279 366	1	Реф. / Ref.
>0,1–1,0	1	50 306	2,97 (0,12; 75,51)	0,443
>1,0–4,0	2	5 119	61,51 (5,85; 1328)	<0,001
>4,0	11	1 055	2142 (388,5; 40200)	<0,001

Примечание: Реф. — референс. \* включены работники, для которых доступны данные о факторе.

Note: Ref. — reference. \* includes employees with the factor data available.



значимая зависимость риска смертности (на 31.12.2003) и заболеваемости (на 31.12.2004) ЗНО печени от дозы внутреннего  $\alpha$ -облучения [8–9]. Оценки избыточного относительного риска на единицу дозы  $\alpha$ -облучения в этих исследованиях были получены с учетом пола и возраста, влияния внешнего  $\gamma$ -облучения на риск ЗНО печени не было установлено [8–9].

В настоящем исследовании увеличен период наблюдения (>10 лет), использованы улучшенные данные о дозах внутреннего  $\alpha$ -облучения [10], оценки ОР получены для морфологически верифицированных ЗНО печени, расширен спектр нерадиационных факторов, включенных в анализ. Как и ранее [8, 9], установлена связь между внутренним  $\alpha$ -облучением и риском ЗНО печени, но кроме этого обнаружено статистически значимое увеличение ОР заболеваемости ЗНО печени при внешнем  $\gamma$ -облучении >0,5 Гр, а также увеличение риска появления отдельных гистологических типов опухолей, связанных с профессиональным облучением. Внешнее  $\gamma$ -облучение повышало риск ХК (дозы >1,0 Гр) и ГАС (дозы >0,5 Гр), внутреннее  $\alpha$ -облучение увеличивало риск ГЦК (дозы >4,0 Гр) и ГАС (дозы >1,0 Гр).

Снижение риска заболеваемости ЗНО печени, а также ГАС у работников, начавших работать на ПО «Маяк» после 1960 г., по сравнению с теми, кто поступил на предприятие в 1948–1960 гг., могло быть связано с улучшением условий труда и уменьшением доз профессионального облучения, за счет модернизации производственных процессов и внедрения в практику средств защиты органов дыхания [10, 24]. Печень является одним из органов, где происходит депонирование значительного количества плутония, поступившего в организм работников ингаляционным путем в составе промышленных аэрозолей [25]. Плутоний обладает длительным периодом полураспада, и в отличие от внешнего  $\gamma$ -облучения, ограниченного периодом работы на ПО «Маяк», внутреннее  $\alpha$ -облучение работников продолжалось на протяжении всей жизни.

В исследованиях, охватывающих персонал ядерной промышленности зарубежных стран, в том числе подвергавшийся воздействию плутония, не обнаружено влияния профессионального облучения на риск ЗНО печени [26–28]. Следует отметить, что дозы облучения участников этих исследований были значительно меньше, чем у работников ПО «Маяк» в первые годы деятельности предприятия.

Высокий риск ЗНО печени, в большинстве случаев ХК и ГАС, обнаружен у пациентов после введения диоксида тория, приведшему к значительному  $\alpha$ -облучению органов основного депонирования этого нуклида, включая печень [6]. Особенностью когорты работников ПО «Маяк» является относительно большое число ГАС печени, зарегистрированное преимущественно у женщин, подвергшихся  $\gamma$ - и  $\alpha$ -облучению в высоких дозах в первые годы деятельности предприятия. Изменения в соотношении

отдельных гистологических типов ЗНО печени при воздействии плутония и тория, в сравнении с популяционными данными, объясняются особенностями распределения данных нуклидов в структурах этого органа [24, 25, 29].

В когорте LSS установлена статистически значимая зависимость между дозой острого  $\gamma$ -нейтронного облучения и риском ЗНО печени [4–5]. В одном из исследований последствий радиотерапии обнаружено повышение риска ЗНО печени после тотального облучения в высоких дозах перед трансплантацией костного мозга в сочетании с химиотерапией [30].

Таким образом, проведенный анализ позволил выделить наиболее значимые нерадиационные факторы, которые наряду с профессиональным облучением могли оказывать влияние на риск заболеваемости ЗНО печени у работников изучаемой когорты. Следует отметить, что настоящее исследование имеет ряд ограничений: небольшое число случаев ЗНО печени, неполные данные о дозах внутреннего  $\alpha$ -облучения работников, оценки ОР получены с коррекцией на пол и возраст, но не учтено возможное совместное влияние других нерадиационных факторов и ионизирующего излучения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования подтверждены данные об увеличении риска ЗНО печени у работников изучаемой когорты за счет внутреннего  $\alpha$ -облучения от инкорпорированного плутония. Показано, что  $\alpha$ -облучение в высоких дозах повышало риск заболеваемости ГАС и ГЦК. Получены свидетельства возможного влияния внешнего  $\gamma$ -облучения на риск ЗНО печени, в том числе ГАС и ХК. Обнаружено, что хронические заболевания гепатобилиарной системы и вирусный гепатит (для ГЦК) увеличивали риск ЗНО печени у работников, однако статистически значимой связи с употреблением алкоголя, курением, избыточной массой тела и ожирением не выявлено. Для уточнения радиогенного риска требуется анализ зависимости «доза-ответ» с учетом нерадиационных факторов, которые, как показано в настоящем исследовании, могли оказывать влияние на риск заболеваемости ЗНО печени в изучаемой когорте.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Финансирование.** Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического агентства России.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Жунтова Г.В. — разработка дизайна исследования, получение и интерпретация данных, подготовка текста статьи; Банникова М.В. — статистический анализ; Азизова Т.В. — научное руководство, разработка концепции исследования. Все

авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE: внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Financing.** This study was supported by the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

**Conflict of interests.** The authors confirm that there is no conflict of interest.

**Contribution of authors.** Zhuntova G.V. — development of research design, data acquisition and interpretation, preparation of the text of the article; Bannikova M.V. — statistical analysis; Azizova T.V. — scientific guidance, development of the research concept. All authors confirm that their authorship complies with the international ICMJE criteria: they made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J Clin.* 2018. N 6. P. 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Lin L., Yan L., Liu Y., et al. The Burden and Trends of Primary Liver Cancer Caused by Specific Etiologies from 1990 to 2017 at the Global, Regional, National, Age, and Sex Level Results from the Global Burden of Disease Study 2017 // *Liver Cancer.* 2020. N 5. P. 563–582. doi: 10.1159/000508568
3. Barsouk A., Thandra K.C., Saginala K., et al. Chemical Risk Factors of Primary Liver Cancer: An Update // *Hepat Med.* 2021. N 12. P. 179–188. doi: 10.2147/HMER.S278070
4. Ozasa K., Shimizu Y., Suyama A., et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases // *Radiat. Res.* 2012. N 177. P. 229–243. doi: 10.1667/rr2629.1
5. Sadakane A., French B., Brenner A.V., et al. Radiation and Risk of Liver, Biliary Tract, and Pancreatic Cancers among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki: 1958–2009 // *Radiat Res.* 2019. N 3. P. 299–310. doi: 10.1667/RR15341.1
6. Grosche B., Birschwilks M., Wesch H., et al. The German Thorotrast Cohort Study: a review and how to get access to the data // *Radiat Environ Biophys.* 2016. N 3. P. 281–289. doi: 10.1007/s00411-016-0651-8
7. Gilbert E.S., Koshurnikova N.A., Sokolnikov M., et al. Liver cancers in Mayak workers. *Radiat Res.* // 2000. N 3. P. 246–252. doi: 10.1667/0033-7587(2000)154[0246:lcimw]2.0.co;2
8. Labutina E.V., Kuznetsova I.S., Hunter N., et al. Radiation risk of malignant neoplasms in organs of main deposition for plutonium in the cohort of Mayak workers with regard to histological types // *Health Phys.* 2013. N 2. P. 165–176. doi: 10.1097/HP.0b013e31828f57df
9. Sokolnikov M.E., Gilbert E.S., Preston D.L., et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers // *Int. J. Cancer.* 2008. N 4. P. 905–911. doi: 10.1002/ijc.23581
10. Birchall A., Vostrotin V., Puncher M., et al. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview // *Radiat Prot Dosimetry.* 2017. N 1–2. P. 10–31. doi: 10.1093/rpd/ncx014
11. Азизова Т.В., Тепляков И.И., Григорьева Е.С. и др. Медико-дозиметрическая база данных «Клиника» работников ПО «Маяк» и их семей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2009. № 5. С. 26–35.
12. Azizova T., Briks K., Bannikova M., Grigoryeva E. Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods // *Hypertension.* 2019. N 6. P. 1174–1184. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11719
13. Preston D., Lubin J., Pierce D., McConney M. *Epicure Users Guide.* Hirosoft. Seattle: WA, 1993.
14. Baecker A., Liu X., La Vecchia C., Zhang Z.-F. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors // *Eur. J. Cancer Prev.* 2018. N 27. P. 205–212. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000428
15. Cho J.Y., Paik Y.H., Sohn W., et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease // *Gut.* 2014. N 12. P. 1943–1950. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306409
16. Alqahtani S.A., Colombo M. Treatment for Viral Hepatitis as Secondary Prevention for Hepatocellular Carcinoma // *Cells.* 2021. N 11. P. 3091. doi: 10.3390/cells10113091
17. Welzel T.M., Graubard B.I., Quraishi S., et al. Population attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States // *Am J Gastroenterol.* 2013. N 8. P. 1314–1321. doi: 10.1038/ajg.2013.160
18. Meadows G.G., Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival // *Alcohol Res. Curr. Rev.* 2015. N 37. P. 311–322.
19. Petrick J.L., Campbell P.T., Koshiol J., et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project // *Br. J. Cancer.* 2018. N 118. P. 1005–1012. doi: 10.1038/s41416-018-0007-z
20. Alexander M., Loomis A.K., van der Lei J., et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts // *BMC Med.* 2019. N 1. P. 95. doi: 10.1186/s12916-019-1321-x
21. Sohn W., Lee H.W., Lee S., et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis // *Clin Mol Hepatol.* 2021. N 1. P. 157–174. doi: 10.3350/cmh.2020.0176
22. Massarweh N.N., El-Serag H.B. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma // *Cancer Control.* 2017. Vol. 24 (3). e1073274817729245. doi: 10.1177/1073274817729245
23. Martins A.C.A., Costa Neto D.C.D., Silva J.D.D.E., et al. Adult primary liver sarcoma: systematic review // *Rev Col Bras Cir.* 2020. N 47. e20202647. doi: 10.1590/0100-6991e-20202647

24. Romanov S.A., Efimov A.V., Aladova E.E., et al. Plutonium production and particles incorporation into the human body // *J Environ Radioact.* 2020. N 211. e106073. doi: 10.1016/j.jenvrad.2019.106073
25. Suslova K.G., Khokhryakov V.F., Tokarskaya, Z.B., et al. Extra-pulmonary organ distribution of plutonium in healthy workers exposed by chronic inhalation at the Mayak production association // *Health Phys.* 2002. N 82. P. 432–444. doi: 10.1097/00004032-200204000-00002
26. Boice J.D. Jr., Cohen S.S., Mumma M.T., et al. Mortality among workers at the Los Alamos National Laboratory, 1943–2017 // *Int J Radiat Biol.* 2021. N 21. P. 1–28. doi: 10.1080/09553002.2021.1917784
27. Richardson D.B., Cardis E., Daniels R.D., et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort

study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS) // *BMJ.* 2015. N 20. P. 351–359. doi: 10.1136/bmj.h5359

28. Wing S., Richardson D., Wolf S., Mihlan G. Plutonium-related work and cause-specific mortality at the United States Department of Energy Hanford Site // *Am J Ind Med.* 2004. N 2. P. 153–164. doi: 10.1002/ajim.10332
29. Andersson M., Vyberg M., Visfeldt J., et al. Primary liver tumors among Danish patients exposed to Thorotrast // *Radiat Res.* 1994. N 2. P. 262–273.
30. Danylesko I., Shimoni A. Second Malignancies after Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Curr Treat Options Oncol.* 2018. N 2. P. 1–9. doi: 10.1007/s11864-018-0528-y

## REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Lin L, Yan L, Liu Y, et al. The Burden and Trends of Primary Liver Cancer Caused by Specific Etiologies from 1990 to 2017 at the Global, Regional, National, Age, and Sex Level Results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Liver Cancer.* 2020; 9(5):563–582. doi: 10.1159/000508568
3. Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, et al. Chemical Risk Factors of Primary Liver Cancer: An Update. *Hepat Med.* 2021;12:179–188. doi: 10.2147/HMER.S278070
4. Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, et al. Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors, Report 14, 1950–2003: An Overview of Cancer and Noncancer Diseases. *Radiat. Res.* 2012;177(3):229–243. doi: 10.1667/rr2629.1
5. Sadakane A, French B, Brenner AV, et al. Radiation and Risk of Liver, Biliary Tract, and Pancreatic Cancers among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki: 1958–2009. *Radiat Res.* 2019;192(3):299–310. doi: 10.1667/RR15341.1
6. Grosche B, Birschwilks M, Wesch H, et al. The German Thorotrast Cohort Study: a review and how to get access to the data. *Radiat Environ Biophys.* 2016;55(3):281–289. doi: 10.1007/s00411-016-0651-8
7. Gilbert ES, Koshurnikova NA, Sokolnikov M, et al. Liver cancers in Mayak workers. *Radiat Res.* 2000;154(3):246–252. doi: 10.1667/0033-7587(2000)154[0246:lcimw]2.0.co;2
8. Labutina EV, Kuznetsova IS, Hunter N, et al. Radiation risk of malignant neoplasms in organs of main deposition for plutonium in the cohort of Mayak workers with regard to histological types. *Health Phys.* 2013;105(2):165–176. doi: 10.1097/HP.0b013e31828f57df
9. Sokolnikov ME, Gilbert ES, Preston DL, et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int. J. Cancer.* 2008;123(4):905–911. doi: 10.1002/ijc.23581
10. Birchall A, Vostrotin V, Puncher M, et al. The Mayak worker dosimetry system (MWDS-2013) for internally deposited plutonium: an overview. *Radiat Prot Dosimetry.* 2017;176(1-2):10–31. doi: 10.1093/rpd/ncx014
11. Azizova TV, Teplyakov II, Grigorieva ES, et al. “Clinic” medical dosimetric database for Mayak PA personnel and its families. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost.* 2009;5:26–35. (In Russ).
12. Azizova T, Briks K, Bannikova M, Grigoryeva E. Hypertension Incidence Risk in a Cohort of Russian Workers Exposed to Radiation at the Mayak Production Association Over Prolonged Periods. *Hypertension.* 2019;73(6):1174–1184. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11719
13. Preston D, Lubin J, Pierce D, McConney M. *Epicure Users Guide.* Hirosoft. Seattle: WA; 1993.
14. Baecker A, Liu X, La Vecchia C, Zhang Z-F. Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors. *Eur. J. Cancer Prev.* 2018;27(3):205–212. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000428
15. Cho JY, Paik YH, Sohn W, et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease. *Gut.* 2014;63(12):1943–1950. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306409
16. Alqahtani SA, Colombo M. Treatment for Viral Hepatitis as Secondary Prevention for Hepatocellular Carcinoma. *Cells.* 2021;10(11):3091. doi: 10.3390/cells10113091
17. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(8):1314–1321. doi: 10.1038/ajg.2013.160
18. Meadows GG, Zhang H. Effects of Alcohol on Tumor Growth, Metastasis, Immune Response, and Host Survival. *Alcohol Res. Curr. Rev.* 2015;37(2):311–322.
19. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br. J. Cancer.* 2018;118(7):1005–1012. doi: 10.1038/s41416-018-0007-z
20. Alexander M, Loomis AK, van der Lei J, et al. Risks and clinical predictors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma diagnoses in adults with diagnosed NAFLD: real-world study of 18 million patients in four European cohorts. *BMC Med.* 2019;17(1):95. doi: 10.1186/s12916-019-1321-x

21. Sohn W, Lee HW, Lee S, et al. Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(1):157-174. doi: 10.3350/cmh.2020.0176
22. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017;24(3):1073274817729245. doi: 10.1177/1073274817729245
23. Martins ACA, Costa Neto DCD, Silva JDDE, et al. Adult primary liver sarcoma: systematic review. *Rev Col Bras Cir*. 2020;47:e20202647. doi: 10.1590/0100-6991e-20202647
24. Romanov SA, Efimov AV, Aladova EE, et al. Plutonium production and particles incorporation into the human body. *J Environ Radioact*. 2020;211:e106073. doi: 10.1016/j.jenvrad.2019.106073
25. Suslova KG, Khokhryakov VF, Tokarskaya ZB, et al. Extrapulmonary organ distribution of plutonium in healthy workers exposed by chronic inhalation at the Mayak production association. *Health Phys*. 2002;82(4):432-444. doi: 10.1097/00004032-200204000-00002
26. Boice JD Jr., Cohen SS, Mumma MT, et al. Mortality among workers at the Los Alamos National Laboratory, 1943-2017. *Int J Radiat Biol*. 2022;98(4):722-749. doi: 10.1080/09553002.2021.1917784
27. Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ*. 2015;351:h5359. doi: 10.1136/bmj.h5359
28. Wing S, Richardson D, Wolf S, Mhlan G. Plutonium-related work and cause-specific mortality at the United States Department of Energy Hanford Site. *Am J Ind Med*. 2004;45(2):153-164. doi: 10.1002/ajim.10332
29. Andersson M, Vyberg M, Visfeldt J, et al. Primary liver tumors among Danish patients exposed to Thorotrast. *Radiat Res*. 1994;137(2):262-273.
30. Danylesko I, Shimoni A. Second Malignancies after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Curr Treat Options Oncol*. 2018;19(2):1-9. doi: 10.1007/s11864-018-0528-y

## ОБ АВТОРАХ

**\*Жунтова Галина Вадимовна**, канд. мед. наук;  
адрес: 456783, Челябинская обл., г. Озерск, Озерское шоссе, д. 19;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-3749>;  
eLibrary SPIN: 7347-0051;  
e-mail: zhuntovag@gmail.com

**Банникова Мария Владимировна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282>;  
eLibrary SPIN: 6048-7345;  
e-mail: gerbut85@mail.ru

**Азизова Тамара Васильевна**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>;  
eLibrary SPIN: 9377-6900;  
e-mail: azizova\_subi@mail.ru

## AUTHORS INFO

**\*Galina V. Zhuntova**, Cand. Sci. (Med.); address: 456783, Chelyabinsk Region, Ozyorsk, Ozyorskoe shosse, 19;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4407-3749>;  
eLibrary SPIN: 7347-0051;  
e-mail: zhuntovag@gmail.com

**Mariya V. Bannikova**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282>;  
eLibrary SPIN: 6048-7345;  
e-mail: gerbut85@mail.ru

**Tamara V. Azizova**, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>;  
eLibrary SPIN: 9377-6900;  
e-mail: azizova\_subi@mail.ru

\*Автор, ответственный за публикацию / Corresponding author