

Received: 2003.11.06

Accepted: 2004.01.05

Published: 2004.03.08

Radon i promieniowanie jonizujące a organizm człowieka

Radon and ionizing radiation in the human body

Zygmunt Zdrojewicz, Kinga Belowska-Bień

Klinika Endokrynologii i Diabetologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Lecznictwo uzdrowiskowe stało się dyscypliną medyczną dopiero wtedy, gdy rozwój innych nauk stworzył dla niego odpowiednie podstawy. Podstawową i najstarszą metodą leczenia uzdrowiskowego jest balneoterapia. Wśród wszystkich rodzajów wód leczniczych najwięcej kontrowersji budzą wody radocenne, które są źródłem promieniowania jonizującego. Radon ma największe znaczenie spośród wszystkich naturalnych źródeł promieniowania na powierzchni Ziemi. Dokładny mechanizm działania radonu na organizm człowieka nie jest dokładnie poznany. Teoria hormezy najlepiej tłumaczy korzystne działanie biologiczne małych dawek promieniowania jonizującego. Radon w znaczący sposób wpływa na przemiany wolnych rodników tlenowych, procesy naprawy kwasów nukleinowych, procesy immunologiczne i inne. Radon jest gazem szlachetnym i nie reaguje chemicznie z żadnym związkiem w organizmie. Wiadomo, że radon jest skuteczny w leczeniu przewlekłych zespołów bólowych, zaburzeń endokrynologicznych, chorób układu krążenia i oddechowego.

Słowa kluczowe:

radon • hormeza • wolne rodniki tlenowe

Summary

Spa health care became a medical discipline just as the development of other sciences created sufficient grounds for it. The basic and oldest method of spa treatment is balneotherapy. Among the medicinal waters, those with radon arouse the most controversy, these being the source of ionizing radiation. Radon is the one of the most important natural sources of radiation on earth. The exact mechanism of radon's effect on the human body is not completely understood. The hormesis theory is the best explanation of the advantageous biological effect of ionizing radiation in low doses. Radon significantly influences free oxygen radical transformations, nucleic acid repair, immunological processes, etc. It is a rare gas and does not react chemically with any compound in the body. It is known that radon is effective in treating chronic pain syndromes, endocrine disorders, and diseases of the circulatory and respiratory systems.

Key words:

radon • hormesis • free oxygen radicals

Full-text PDF: http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_58/5274.pdf

Word count: 4563

Tables: 1

Figures: –

References: 64

Adres autorów:

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii AM, ul. Pasteura 4, 50-367 Wrocław,
e-mail: zygmunt@zdrojewicz.wroc.pl



Środowisko człowieka zawiera wiele źródeł promieniowania jonizującego, które powodują stałe napromienianie organizmów żywych. Źródłami tymi są naturalne radionuklidy w skorupie i w atmosferze Ziemi oraz promieniowanie kosmiczne. Spośród wszystkich naturalnych źródeł promieniowania na powierzchni Ziemi największe znaczenie ma radon [24].

Radon został odkryty w 1900 roku przez F. E. Dorna w Niemczech. Pierwotnie nazywany był nitonem (łac. *nitens* – świecący) lub emanacją. Tę drugą nazwę nadali mu Rutherford i Soddy na określenie nieczynnego chemicznie promieniotwórczego gazu. Współczesnej nazwy „radon” używa się od 1923 roku, kiedy Międzynarodowy Komitet do Spraw Pierwiastków Chemicznych zmienił dotychczas stosowane określenie „emanacja” na „radon”. Radon to promieniotwórczy pierwiastek chemiczny należący do helowców i naturalnej rodziny promieniotwórczej uranu, o liczbie atomowej 86, liczbie masowej najtrwalszego izotopu 222 [41]. Powstaje bezpośrednio z radu 226 (^{226}Ra) w wyniku rozpadu alfa. Jest gazem szlachetnym, bezbarwnym, bezwonny, o cząsteczkach jednoatomowych; jest bierny chemicznie. Sztucznie otrzymano fluorek radonu (o nieustalonym składzie) i połączenia typu klatratów (z wodą i fenolem). Radon jest 7,6 razy cięższy od powietrza. Temperatura topnienia wynosi $-71,0^{\circ}\text{C}$, temperatura wrzenia $-61,8^{\circ}\text{C}$. Radon jest dobrze rozpuszczalny w wodzie, szczególnie lekko kwasnej lub słabo zmineralizowanej, a także w alkoholach i kwasach tłuszczowych. Czas połowicznego rozpadu wynosi 3,825 dnia, a biologiczny półokres trwania 30 minut. W wyniku rozpadu promieniotwórczego radon emituje cząstki alfa o energii 5,49 MeV. Promieniowanie alfa działa na bardzo krótkich odległościach i ma małą siłę penetracji (w powietrzu 4,12 cm, w wodzie 41,1 mikrometrów; w tkankach pokonuje odległość około 20 mikrometrów, przez zwykłą szybę jest całkowicie wyhamowywane) [13]. Zasięg promieniowania – w uproszczeniu – jest graniczną odległością, poza którą cząstki nie mogą penetrować dalszych warstw materiału. Zasięg zależy od energii cząstki i rodzaju absorbującego materiału. W kolejnych zderzeniach z pojedynczymi elektronami środowiska absorbującego cząstka traci małe ilości energii i w sposób ciągły ulega spowolnieniu, aż do całkowitego zatrzymania się. Naturalne izotopy radonu to radon (^{222}Rn), toron (^{220}Rn) i aktynon (^{219}Rn). Siedem pochodnych radonu tworzy tzw. szereg krótkożyciowy, trzy – szereg długożyciowy [46]. Z punktu widzenia balneologii najważniejszymi produktami rozpadu radonu są rad A (218 Po), B (214 Pb), C (214 Bi) i rad C' (214 Po) stanowiące tzw. osad promieniotwórczy. W balneologii uwzględnia się tylko radon 222, pomija się natomiast aktynon i toron ze względu na ich krótkie okresy półtrwania (odpowiednio 3,92 sekundy i 54,5 sekundy) [33]. Czas pozostawania radonu w organizmie jest krótki: 59% radonu jest eliminowane po 15–30 minutach [14]. Ostateczny zanik radonu w organizmie do ilości nieuchwytnych analitycznie występuje po 2–3 godzinach. Po tym okresie w ustroju pozostaje osad promieniotwórczy, który przez pierwsze 7 godzin emituje głównie promieniowanie alfa i beta i w niewielkim stopniu gamma, a powstający następnie rad D (połowiczny okres trwania 22,3 lata) staje się źródłem długotrwałego, słabego promieniowania

beta. Działanie jonizacyjne cząstek alfa jest bardzo silne i wynosi 89% ogólnego skutku jonizującego, dla cząstek beta wynosi 5%, dla gamma – 6% [63]. Aktywność promieniotwórcza radonu jest określana przez porównanie jej z odpowiednią aktywnością radu. Aktywności źródła to liczba rozpadów promieniotwórczych zachodzących w tym źródle w jednostce czasu. Jednostką aktywności w układzie SI jest 1 Bq (bekerel), który jest równy 1 rozpadowi na sekundę. Aktywnością właściwą jest aktywność jednostki masy, objętości lub powierzchni emitujących promieniowanie. Aktywność właściwa jest wyrażana w Bq/kg; Bq/m³; Bq/m². W balneologii tradycyjną jednostką objętości jest 1 litr, a jednostką aktywności Bq/l. Historyczną jednostką aktywności właściwej jest 1 Ci (kiur). 1 Ci = $3,70 \times 10^{10}$ rozpadów na sekundę, czyli 1 Ci = 37 GBq. Produkty promieniotwórczego rozpadu radonu przedstawia tabela 1.

Media radonowe stosowane w balneoterapii to najczęściej woda lub powietrze zawierające radon i produkty jego rozpadu promieniotwórczego. Alfaterapię stosuje się przede wszystkim w postaci kąpeli w wannach lub basenach, inhalacji (zbiorowych lub indywidualnych), w postaci kuracji pitnej oraz płukania jamy ustnej. Wszystkie rodzaje zabiegów wykorzystujące wody radocenne, z wyjątkiem kuracji pitnych, działają przede wszystkim poprzez radon wchłaniany przez układ oddechowy. Płuca uważa się za narząd krytyczny, przez który wchłania się największą ilość radonu. Przez skórę wchłania się jedynie 0,3–0,5% radonu zawartego w wodzie kąpielowej, a 1–2% absorbuje się na skórze. Stopień wchłaniania radonu przez skórę zależy od stanu jej ukrwienia i natłuszczenia – im jest on większy, tym wyższy stopień wchłaniania radonu. Na skórze osadza się także nalot promieniotwórczych produktów rozpadu radonu, który ulega starciu o około 1/5 dopiero po kąpeli pod natryskiem, z użyciem mydła i po wytarciu ręcznikiem. Szybkość osadzania nalotu jest największa w ciągu pierwszych 10 min, w ciągu kolejnych 10 min jest niewielka, następnie narasta między 20. a 30. min kąpeli. Po tym czasie ponownie się zmniejsza i osiąga stan nasycenia. Adsorpcja na skórze owłosionej jest dwa razy większa niż na skórze gładkiej. Największe napromieniowanie skóry pochodzi z radonu A, B i C. Promieniowanie alfa penetruje skórę na głębokość 5–6 μm , promieniowanie beta – na głębokość 60–70 μm [2]. Halawa wykazała, że nad powierzchnią wody radocennej unosi się „poduszka” powietrzno-radonowa, którą oddychają pacjenci [19]. Udowodnił też, że wzrost radioaktywności krwi u tych pacjentów pochodził w 68% z radonu inhaledowanego nad powierzchnią wody, a w 33% z radonu przenikającego przez skórę. W czasie kąpeli radonowej część radonu dyfunduje przez skórę zgodnie z gradientem stężeń z wody do krwi [42]. Z krwią radon roznoszony jest po całym organizmie, gdzie jego stężenie ustala się w zależności od jego rozpuszczalności w danym rodzaju tkanki. Część radonu, która nie zostaje zaabsorbowana w tkankach jest przenoszona z krwią do płuc, skąd jest usuwana z wdychanym powietrzem. Jest to tzw. „skórno-płucny transfer radonu” [17]. Największy wzrost radioaktywności krwi u pacjentów Halawy występował w pierwszych 15 minutach kąpeli i inhalacji. Przy zawartości radonu około 30% we wdychanym powietrzu ustala się równowaga stężenia ra-

Tabela 1. Rozpad promieniotwórczy radonu

L.p.	Pierwiastek promieniotwórczy	Okres połowicznego rozpadu	Rodzaj promieniowania	Pierwiastek	Liczba atomowa	Liczba masowa
1	Radon	3,825 dni	α	Rn	86	222
2	Rad A	3,05 min	$\alpha \beta$	Po	84	218
3	Astat	1,5 s	α	At	85	218
4	Rad B	26,8 min	$\beta \gamma$	Pb	82	214
5	Rad C	19,7 min	$\alpha \beta$	Bi	83	214
6	Rad C'	$1,6 \times 10^{-4}$ s	α	Po	84	214
7	Rad C''	1,32 min	β	Tl	81	210
8	Rad D	22 lata	$\beta \gamma$	Pb	82	210
9	Rad E	5 dni	$\beta \gamma$	Bi	83	210
10	Rad F	138,4 dni	α	Po	84	210
11	Rad G	trwały	–	Pb	82	206

donu we krwi i powietrzu oddechowym oraz następuje nasycenie krwi i tkanek radonem. Dawki napromieniania pochodzące z samego radonu nie są duże. Głównym źródłem promieniowania są gromadzące się i ulegające rozpadowi stałe produkty rozpadu radonu, które tworzą w powietrzu rozproszone aerozole, a w czasie oddychania osiadają w układzie oddechowym. Sam radon, jako gaz, nie osadza się, lecz ulega dyfuzji z pęcherzyków płucnych do krwi. Po około 20 minutach zabiegu większość tkanek ulega wysyceniu radonem, a stopień wysycenia zależy od ich właściwości. Najwięcej radonu gromadzi się w tkankach bogatotłuszczowych. Wydalanie radonu odbywa się w 60% przez płuca i w 40% przez skórę. 90% radonu pochłoniętego drogą wziewną opuszcza organizm w ciągu 1 godziny. Po 4–5 godzinach po zakończeniu inhalacji radon ulega całkowitemu wydaleniu.

Mimo ustalonego działania leczniczego radonu nie ma jednoznacznej teorii na temat mechanizmu jego działania. Przyjmuje się, że działanie zabiegów radonowych jest dwuetapowe. Pierwszy etap to bezpośrednie, krótkotrwałe działanie promieniowania alfa emitowanego przez radon. Promieniowanie to działa w czasie stosowania zabiegów i przez krótki czas po ich zakończeniu. Drugi etap to działanie produktów rozpadu radonu emitujących promieniowanie beta i gamma. Działanie to rozpoczyna się po zastosowaniu kilku zabiegów, polega na pośrednim lub bezpośrednim działaniu na gruczoły wydzielania wewnętrznego. Efekt tego działania ujawnia się po kilku, kilkunastu dniach (około 2 tygodni) od początku kuracji i utrzymuje się przez około 2–3 miesiące po jej zakończeniu [18].

Działanie małych dawek promieniowania jonizującego jest złożone. Z jednej strony promieniowanie może zwiększać wytwarzanie wolnych rodników, z drugiej strony aktywuje mechanizmy ochronne odpowiedzialne za neutralizację wolnych rodników i nie pozwala na kliniczne ujawnienie się szkodliwych skutków działania rodników. Ten mechanizm jest prawdopodobnie podstawą korzystnego działania małych dawek promieniowania jonizującego.

Wszystkie przemiany tlenowe łączą się z powstawaniem reaktywnych form tlenu (RFT) (reactive oxygen species – ROS). Wśród RFT można wyróżnić formy rodnikowe – wolne rodniki tlenowe i nierodnikowe [4, 20,31,34]. Naj-

ważniejszą grupą RFT są rodniki, a wśród nich rodnik ponadtlenkowy (O_2^-) (powstający w wyniku redukcji jednonieelektronowej), rodnik hydroksylowy ($\cdot OH$) (powstający w wyniku redukcji trójelektronowej), rodniki peroksydowe i alkoksydowe (RO_2^- i $RO\cdot$) oraz rodniki azotu (NO_2^- i $NO\cdot$). Do grupy nierodników należą: nadtlenek wodoru (H_2O_2), kwas podchloryny ($HOCl$), ozon (O_3) i tlen singletowy (1O_2). Do innych ważnych RFT należą: rodnik wodoronadtlenkowy (HO_2^-), kwas nadtlenoazotowy ($HONO_2$) i in.

Wolne rodniki tlenowe powstają w wyniku fizjologicznych tlenowych przemian metabolicznych [52]. W warunkach prawidłowych organizmy tlenowe wykorzystują 98% tlenu komórkowego. Pozostała część podlega niepełnej redukcji z wytworzeniem wolnych rodników. Jeżeli cząsteczka tlenu nie ulegnie pełnej, czteroelektronowej redukcji, powstaną cząsteczki tlenu mające dodatkowe, niesparowane elektrony. To właśnie obecność niesparowanego elektronu na powłoce walencyjnej odpowiada za dużą aktywność chemiczną wolnych rodników, które dążą do sparowania wolnych elektronów, czyli do połączenia ich w pary z elektronami pochodzącymi z innych cząsteczek, np. białek, kwasów nukleinowych lub kwasów tłuszczowych, które – oprócz DNA – są szczególnie narażone na działanie wolnych rodników – łatwo oddając wolny elektron ulegają utlenieniu, czyli peroksydacji [25,47,64].

Działanie wolnych rodników i silnych utleniaczy powoduje uszkodzenia komórek, najczęściej dotyczące DNA (rozerwanie nici, mutacje punktowe, aberracje chromosomalne, apoptoza komórki) i enzymów, szczególnie tych, które zawierają grupy SH w swoim centrum aktywnym. Najbardziej wrażliwe na promieniowanie są komórki młode, ulegające intensywnym podziałom [59]. Wolne rodniki mogą także wpływać na transmisję sygnału wewnątrz komórki i wpływać na procesy biochemiczne takie jak proliferacja czy apoptoza [27, 28, 48].

Głównymi mechanizmami ochronnymi przed działaniem czynników szkodliwych w komórkach są: mechanizmy zapobiegające powstawaniu RFT, mechanizmy eliminujące wytworzone wcześniej RFT (wylapywanie i wygaszanie), mechanizmy usuwające uszkodzone molekuly z organizmu i niedopuszczające do ich nagromadzenia [6].



Komórki dysponują enzymatycznymi i nieenzymatycznymi mechanizmami ochronnymi neutralizującymi wolne rodniki tlenowe [3]. Układ enzymatyczny tworzą przede wszystkim: dysmutaza nadadtlenkowa, katalaza i peroksydaza glutationowa, a także peroksydaza nadadtlenków fosfolipidowych i reduktazy. Enzymy te podlegają regulacji zależnej od rodzaju i stopnia nasilenia działania wolnych rodników tlenowych.

Do układów nieenzymatycznych (tzw. antyoksydantów, przeciwutleniaczy) zalicza się witaminy – C (kwas askorbinowy), A (retinol), E (osiem naturalnie występujących tokoferoli) i glutation. Bilirubina, mocznik, cysteina, histydyna, kreatynina, albuminy, flawonoidy, melaniny, karnozyna, pterydyny, estrogeny, cholesterol i witamina D₃ spełniają jedynie funkcje pomocnicze.

W warunkach fizjologicznych utrzymywana jest równowaga pomiędzy ilością reaktywnych form tlenu a wolnymi rodnikami tlenowymi. Niekontrolowany wzrost ilości wolnych rodników (np. w warunkach hipoglikemii, hipertroficznym, w stanie zapalnym, pod wpływem niektórych leków, a także w stanach niedokrwienia i niedotlenienia) prowadzi do zachwiania tej równowagi i powstania stresu oksydacyjnego, czyli szoku tlenowego. Regulacja funkcji enzymów neutralizujących wolne rodniki polega nie tylko na zwiększeniu aktywności tych enzymów, ale także na zmianie stosunku ich aktywności względem siebie [38]. Peroksydaza glutationowa składa się z czterech jednostek zawierających selenocysteinę, która tworzy centra aktywne enzymu. Grupy selenoprotein tworzą związki pośrednie, które ulegają regeneracji w reakcji z glutationem. Peroksydaza glutationowa chroni komórki przed wolnymi rodnikami tlenowymi w warunkach fizjologicznych, gdzie głównym ich źródłem jest mitochondrialny łańcuch oddechowy. Enzym ten bierze także udział w procesach lipooksygenacji i cyklooksygenacji. Dysmutaza nadadtlenkowa występuje w trzech izoformach: cytoplazmatyczna i pozakomórkowa cynkowo-miedziowa dysmutaza nadadtlenkowa oraz mitochondrialna manganowa dysmutaza nadadtlenkowa. Izofорма cytoplazmatyczna stanowi 90% całkowitej aktywności dysmutazy nadadtlenkowej. Katalaza jest głównym enzymem antyoksydacyjnym zaangażowanym w reakcje rozkładu nadtlenu wodoru. W centrum aktywnym katalazy znajduje się żelazo w formie grupy hemowej. Wykazano, że pod wpływem zabiegów radonowych wzrasta aktywność enzymów oksydo-redukcyjnych, przede wszystkim reduktazy NAD, dehydrogenazy bursztynianowej i dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej. Narażenie na promieniowanie 25–50 cGy powoduje znaczący wzrost aktywności i ilości dysmutazy nadadtlenkowej.

Obszary bogate w radon od wieków słynęły ze swojego dobroczynnego wpływu na zdrowie. Dopiero obserwacje ostatnich dziesiątek lat dotyczące zwiększonej zachorowalności na raka płuc wśród górników pracujących w kopalniach uranu, oddychających radonem i produktami jego rozpadu, wzbudziły wątpliwości co do korzyści, jakie niesie ze sobą leczenie radonem. Wysunięto także przypuszczenie, że radon, naturalnie wydzielający się z wody, gleby, skał i in., a także zawarty w materiałach budowlanych, zwiększa ryzyko raka płuc u osób zamieszkujących mieszkania murowane, szczególnie słabo wentylowane

[12]. Sugeruje się, że ponad połowa obciążenia radiacyjnego ludności wynika z wdychania pochodnych radonu w mieszkaniach [24]. Pierwsze badania górników pracujących w kopalniach uranu sugerowały, że nie ma żadnego progu, żadnej dawki minimalnej, od której zaczyna się szkodliwe działanie promieniowania. Założono, że narażenie na każdą dawkę promieniowania jest niebezpieczne. W ten sposób narodziła się liniowa teoria bezprogowa (linear no-threshold theory – LNT) [11]. Jej teoretyczne podstawy wydają się proste, a przekonanie o szkodliwości każdej dawki promieniowania jonizującego, wynikało z prostej ekstrapolacji z dobrze znanego rejonu wielkich dawek promieniowania do nieznanego obszaru małych dawek. W świetle współczesnych badań teoria LNT wymaga przewartościowania. Przeciwnicy LNT zarzucili jej słabe opracowanie statystyczne, nieuwzględnienie okresu latencji, jaki występuje między zadziałaniem małych dawek promieniowania a rozwojem zmiany nowotworowej, a także nieuwzględnienie oddziaływania innych kancerogenów [9]. Częstka promieniowania uderzająca w cząstkę DNA w jądrze komórkowym może spowodować uszkodzenie materiału genetycznego i zainicjować rozwój procesu nowotworowego. Teoria LNT zakłada, że prawdopodobieństwo tych zmian jest wprost proporcjonalne do ilości uderzających cząstek, czyli do dawki promieniowania, i że nie istnieje żadna minimalna dawka promieniowania, którą można uznać za bezpieczną. Teoria LNT opiera się na prostej liniowej zależności między dawką promieniowania a ryzykiem karcinogenezy. Liczba uderzeń potencjalnie mogących inicjować karcinogenezę jest proporcjonalna do liczby komórek organizmu, które mogą być celem dla cząstek promieniowania. Zgodnie z tym założeniem „duże“ zwierzęta są bardziej narażone na rozwój raka niż organizmy „małe“. Doświadczenia wykazują jednak, że ryzyko rozwoju raka po ekspozycji na tę samą dawkę promieniowania jest zbliżone dla myszy i dla ludzi. Argumentem przeciwko tej teorii jest także różna podatność na rozwój nowotworów przy tym samym narażeniu wśród osobników młodych i starych.

Kolejnym elementem, którego nie uwzględnia teoria LNT, jest naturalna niedoskonałość procesów obróbki DNA. Uszkodzenia DNA, takie jak po narażeniu na promieniowanie, powstają w organizmie stale jako uszkodzenia spontaniczne lub pod wpływem innych szkodliwych czynników, np. chemicznych. Częstość takich uszkodzeń szacuje się na 150000 dziennie w każdej z trylionów komórek ludzkiego ciała. Dawka promieniowania równa 0,1 Sv (10 rem), uznawana za górną granicę małych dawek promieniowania (low-level radiation – LLR), powoduje wystąpienie tylko 200 uszkodzeń w jednej komórce. Uszkodzenia DNA mogące inicjować karcinogenezę to m. in. aberracje chromosomowe.

Obecnie za słuszną przyjmuje się teorię hormezy opierającą się na regule Arndta-Schultza. Zakłada ona występowanie skutków stymulujących lub pożytecznych dla organizmu po małych dawkach czynnika, który jednocześnie jest szkodliwy w dużych dawkach. Dowiedziono, że małe dawki promieniowania pobudzają mechanizmy opornościowe i ochronne komórek, chroniąc je przez uszkodzeniem materiału genetycznego i indukując procesy nowotworzenia. Okres utajenia między ekspozycją na małą

dawkę promieniowania a ujawnieniem się guza nowotworowego wydłuża się tym bardziej, im mniejsza dawka promieniowania. Narażenia na małe dawki promieniowania jonizującego powoduje, że okres latencji jest tak długi, iż prawdopodobieństwo wystąpienia śmierci z przyczyn naturalnych jest większe niż prawdopodobieństwo rozwoju nowotworu. Jacobi obliczył, jak promieniowanie, na które jest się narażonym w czasie 4-tygodniowej terapii radonowej, wpływa na ryzyko zachorowania na raka płuc [26]. Ryzyko to wzrasta w ciągu całego życia o 0,06%, podczas gdy statystyczne ryzyko zachorowania na raka płuca w Niemczech w 1995 roku wynosiło 1,6% dla kobiet i 6,8% dla mężczyzn (średnio 4%). Największe narażenie na promieniowanie występuje w czasie inhalacji w sztolniach, natomiast inne postaci terapii radonem (kuracja pitna i kąpiele) związane są z narażeniem na minimalne dawki promieniowania. U palaczy tytoniu ryzyko to jest dwa razy większe [35]. Ryzyko rozwoju raka płuc u ludzi narażonych na działanie małych dawek promieniowania pochodzącego z rozpadu radonu w mieszkaniach jest nieznaczące i spada wraz ze wzrostem dawki promieniowania, oczywiście w zakresie narażenia na małe dawki [1,10].

Kancerogeneza jest procesem wieloetapowym i należy się zastanowić, jak promieniowanie może wpływać na etapy inne niż inicjacja. Promieniowanie jonizujące może zwiększać tempo cyklu życiowego komórki, co sprzyja popełnianiu większej ilości błędów w czasie replikacji DNA. Jednocześnie dowiedziono, że małe dawki promieniowania jonizującego stymulują enzymy naprawiające DNA. Jest to klasyczny przykład reakcji adaptacyjnej na działanie bodźcowe małych dawek promieniowania jonizującego – podanie małej dawki promieniowania (5–10 cGy) zwiększa „odporność” na subletalne dawki promieniowania (30–50 cGy) podane do 2 miesięcy po pierwszej dawce. Shadley i Dai wykazali *in vitro*, że narażenie na małą dawkę promieniowania jonizującego, poprzedzające narażenie na dużą dawkę, w znaczący sposób zmniejsza liczbę aberracji w ludzkich komórkach limfocytarnych [50]. Podobne wyniki uzyskano poddając komórki szpiku kostnego i spermatocyty myszy promieniowaniu 65 radów. Zaobserwowano pojawienie się aberracji chromosomowych w 38% komórek szpiku i w 12,6% spermatocytów. Ilość takich zmian wyindukowana tą samą dawką promieniowania, ale poprzedzoną wcześniejszym narażeniem na dawkę 0,2 rada spowodowała spadek liczby mutacji do odpowiednio 19,5 i 8,4%. Potwierdzeniem istnienia odpowiedzi adaptacyjnej są także badania Kelseya na ludzkich limfocytach, który w doświadczeniach *in vitro* wykazał znaczące zmniejszenie liczby mutacji genowych w *locus hprt* z $15,5 \times 10^{-6}$ (po ekspozycji na promieniowanie 300 radów) do $5,2 \times 10^{-6}$ (kiedy napromieniowanie dużą dawką poprzedzone było podaniem dawki 1 rada) [30]. Podobne wyniki uzyskali Fritz-Niggli i Shaepi-Buechi w serii doświadczeń z muszką owocową (*Drosophila melanogaster*) [15]. Azzam wykazał, że ekspozycja na małe dawki promieniowania może zmniejszać liczbę spontanicznych mutacji nowotworowych w komórkach trzykrotnie a nawet więcej [5]. Narażenie na małe dawki promieniowania jonizującego może korzystnie oddziaływać na ekspresję genów regulujących proces apoptozy [8]. Małe dawki promieniowania zwiększają ekspresję

białka p-53 u myszy. W badaniach Soto i wsp. komórki nowotworowe raka piersi poddano działaniu radonu i produktów jego rozpadu [51]. Wykazano, że narażenie na małe dawki promieniowania jest związane z działaniem antyproliferacyjnym w komórkach nowotworowych, zmianami ekspresji genów regulujących apoptozę i nasileniem apoptozy indukowanej chemioterapią. Większą efektywność chemioterapii poprzedzonej narażeniem na małe dawki promieniowania jonizującego, działającej przez nasilenie apoptozy, nawet o 180%, stwierdził także Sumantran i współpr. [55]. Małe dawki promieniowania mogą zmniejszać ryzyko wznowy nowotworowej. Odsetek 5-letnich przeżyć u pacjentów z non-Hodgkin lymphoma poddanych napromienianiu małymi dawkami promieniowania jonizującego wzrósł znacząco (do 60 i 84% po napromienianiu odpowiednio całego ciała lub jego części). Efektem tej dodatkowej terapii było także zwiększenie stosunku limfocytów Th do Ts. Podobne korzyści odniesiono także w leczeniu innych guzów limfatycznych i nowotworów wątroby. Na modelu doświadczalnym wykazano, że małe dawki promieniowania zwiększają wytwarzanie peptydów regulatorowych, takich jak neurokinina A i substancja P w tkance płucnej i oskrzelach, a także peptydu związanego z genem kalcytoniny (calcitonin-gene-related peptide) w rdzeniu kręgowym [7].

Ze względu na narażenie na małe dawki promieniowania i potencjalne ryzyko indukcji kancerogenezy, od samego początku leczenia mediami radonowymi najwięcej kontrowersji wzbudza kwestia ich dawkowania. Pierwszym problemem jest dobowy i sezonowy zmienność radioaktywności naturalnych źródeł radonowych, która ulega obniżeniu zarówno w czasie długotrwałych opadów atmosferycznych, jak i ich braku, a wzrasta ze wzrostem ciśnienia atmosferycznego. Często także pomiary aktywności wód powierzchniowych ograniczają się do określenia radioaktywności samego źródła wody leczniczej, pomijając zmiany, jakie zachodzą w wodzie w czasie przygotowywania kąpiele w wannach lub basenach. Podgrzewanie wody radonowej w czasie przygotowania kąpiele zmniejsza rozpuszczalność radonu, która zależy od temperatury i ciśnienia. Rozpuszczalność radonu w wodzie opisuje współczynnik Ostwalda [16]. Podgrzewanie wody radonowej powoduje utratę zawartości radonu średnio 50–70%.

Rzetelna ocena wielkości zagrożeń wywołanych przez źródła promieniowania wymaga umiejętności obliczania dawek promieniowania jonizującego i znajomości biologicznych skutków napromieniowania. W dozymetrii największe znaczenie ma izotop ^{222}Rn , który powstaje z rozpadu ^{226}Ra . Ponieważ radon jest gazem szlachetnym, prawdopodobieństwo jego wychwyty w płucach w czasie oddychania jest znikome. Potencjalnie niebezpieczne są pochodne radonu – ^{218}Pb i ^{214}Pb , które osadzają się na ściankach oskrzeli i emitują cząstki alfa o energiach odpowiednio 6,0 i 7,69 MeV. Energia ta jest wystarczająca do napromieniowania warstw podstawnych komórek oskrzeli i płuc. Dawka dla układu oddechowego od pochodnych radonu jest głównym wynikiem napromieniania komórek nabłonka oskrzeli i płuc cząstkami alfa. Z tego powodu podstawową wielkością w dozymetrii radonu jest stężenie energii potencjalnej alfa ($E\alpha$) w powietrzu. $E\alpha$ jest rozumiane jako sumaryczna energia wszystkich cząstek alfa (wyemitowa-



nych przez izotopy obecne w jednostce powietrza i izotopy, które powstaną w wyniku kolejnych rozpadów promieniotwórczych). Jednostką E_a jest J/m^3 (w praktyce – $\mu J/m^3$). Jedną z najczęściej mierzonych wielkości w dozymetrii radonu jest stężenie radonu, czyli aktywność właściwa radonu w powietrzu, mierzona liczbą rozpadów atomów ^{222}Rn na sekundę w jednym metrze sześciennym powietrza (Bq/m^3). Celem dozymetrii radonu jest wyznaczenie rozkładu energii potencjalnej E_a w powietrzu, w określonych miejscach i czasie i na tej podstawie określenie dawek dla układu oddechowego człowieka. Ocenę narażenia ludzi na wdychanie pochodnych radonu prowadzi się na podstawie zmierzonych (szacowanych) wartości ekspozycji oraz przy znajomości współczynników ryzyka umożliwiających wyrażenie ekspozycji w jednostkach dawki efektywnej. Średnią dawką pochłoniętą przez daną substancję nazywamy energię promieniowania przekazaną jednostce masy tej substancji. Jednostką średniej dawki pochłoniętej jest w układzie SI 1 grej (1 Gy), który jest równy 1 J/kg. Poprzednią jednostką, często jeszcze używaną, jest 1 rad (1 rad = 10–12 Gy).

Ekspozycję wylicza się znając średnie stężenia radonu w atmosferze (CRn), w której przebywają ludzie oraz średnie czasy ich przebywania w tej atmosferze. Typowe wartości CRn na otwartym powietrzu wahają się od 1 do 10 Bq/m^3 , a w mieszkaniach od kilkuset do nawet kilku tysięcy Bq/m^3 .

W warunkach naturalnych – w wodach źródłanych, rzecznych i w powietrzu – radon 222 występuje w ilościach śladowych, odpowiednio 3 do 5 Bq/l i $1,85 \times 10^{-3}$ do 185 Bq/l . Wody lecznicze uzyskuje się z naturalnych źródeł lub z odwiertów, rzadziej z wyrobisk po kopalniach uranowych. Wody uznaje się za radoczynne wtedy, gdy zawartość radonu w wodzie przekracza 74 Bq/l (2 nCi/l). Stężenie radonu używanego do inhalacji powinno być zawarte w przedziale 67–185 Bq/l (1,8 – 5 nCi/l) [56]. Kąpiele o zawartości radonu 3000 Bq/l mają maksymalne działanie lecznicze. Kąpiele o zawartości radonu powyżej 370 Bq/l uważane są za mające działanie lecznicze [44]. Wody o dużej zawartości radonu występują w Polsce w Łądku Zdroju (650–1000 Bq/l) i w Świeradowie Zdroju (400–650 Bq/l) [29]. Radioaktywność wód radonowych w 90% zależy od zawartego w nich radonu 222 i produktów jego rozpadu. Pozostałe 10% to promieniotwórczość rozpuszczonych lub zawieszonych w wodzie innych pierwiastków z rodziny promieniotwórczej uranu oraz promieniowanie potasu. Pierwiastki te nie przenikają przez skórę [19]. Graniczne stężenie radonu dla ogółu ludności nie powinno przekraczać 0,37 Bq/l (10 pCi/l).

Wodom radonowym przypisywano różne właściwości, najczęściej działanie odmładzające, które uważano za działanie „ducha źródeł”. Zidentyfikowanie radonu wyjaśniło tę tajemnicę. Obecnie dysponujemy licznymi obserwacjami, popartymi badaniami naukowymi potwierdzającymi korzystne działanie radonu w wielu schorzeniach, przede wszystkim w chorobach reumatycznych i narządu ruchu, w nadciśnieniu tętniczym i chorobach naczyń obwodowych, w chorobach obwodowego układu nerwowego, a także w zaburzeniach okresu przekwitania u kobiet oraz niepłodności męskiej i żeńskiej. Uważa się, że lecz-

niczy wpływ radonu polega na jego działaniu bodźcowym i działaniu na układ wewnątrzwydzielniczy. Działanie radonu wyraża się pobudzeniem osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, nasileniem bodźców gonadotropowych i pobudzeniem układów neurohormonalnych pełniących funkcje regulacyjne. Wykazano korzystny wpływ kąpiele radonowych na regulację biorytmów u pacjentów przewlekłe chorych, którzy jeszcze przed zachorowaniem cierpieli z powodu zaburzeń rytmów okołodobowych.

Pod wpływem zabiegów wykorzystujących media radonowe zwiększa się synteza hormonów kory nadnerczy, hormonów płciowych żeńskich i męskich. Wody radoczynne wpływają korzystnie na gospodarkę węglowodanową, powodują wzmożone wytwarzanie witamin z grupy B i C. Radon działa także na skórę – przeciwzapalnie, przeciwświądowo, przeciwbólowo, a także przyspiesza proces regeneracji naskórka [32]. Zabiegi radonowe poprawiają ukrwienie i elastyczność skóry [60]. Jednorazowa 15-minutowa kąpiel radonowa powoduje wzrost przepływu krwi przez tkanki o około 400%. Przekrwienie to utrzymuje się ponad 60 minut od zakończenia kąpiele [36]. Leczenie wodami radoczymyimi wpływa korzystnie na parametry gospodarki lipidowej [37]. Radon przyspiesza także regenerację uszkodzonych włókien nerwowych. Prawdopodobny mechanizm tego działania polega na powodowaniu miejscowego przegrzania i nasileniu syntezy oraz wydzielania neurohormonów. Terapia radonowa jest także skuteczna w leczeniu chorób naczyń obwodowych, jednak zaleca się stosowanie wód o dużej zawartości radonu, takiej jak w wodach Łądku Zdroju lub Świeradowa Zdroju [29].

W świetle najnowszych doniesień i prowadzonych obserwacji klinicznych uważa się, że korzystne działanie małych dawek promieniowania wyraźnie przeważa nad potencjalnym ryzykiem. Z obserwacji japońskich wynika, że naturalne narażenie na małe dawki promieniowania, na jakie są narażeni mieszkańcy regionu Misasa, znanego z dużej naturalnej radioaktywności środowiska i źródeł, ma korzystne działanie ochronne [22]. Gorące źródła Misasy (9,5 kBq/l w 1953 r, temp. 65°C) są znane od 800 lat. Tamtejsza ludność korzysta z nich kilka razy dziennie. Nie wykazano wśród niej zwiększonej liczby mutacji, zapadalności na nowotwory, bezpłodności ani zaburzeń w obrazie morfologicznym krwi. Według Morinagi ilość zgonów z powodu nowotworów jest tam mniejsza niż w okolicznych miejscowościach (3,66 vs 6,68%) [39]. Wykazano też, że narażenie na małe dawki promieniowania po wybuchu bomby atomowej (na obszarach odpowiednio odległych od miejsca wybuchu bomby) mogło korzystnie wpłynąć na zachorowalność na białaczkę na tym obszarze. Hattori wykazał, że narażenie na małe dawki promieniowania jonizującego powoduje stymulację mechanizmów naprawczych DNA, wzrost ilości i aktywności dysmutazy ponadtlenkowej, wzrost przepuszczalności błon komórkowych, zahamowanie wzrostu nowotworów na modelach zwierzęcych i ludzkich oraz korzystny wpływ na nadciśnienie tętnicze i cukrzycę [21]. Yamaoka wykazał na modelu zwierzęcym korzystny wpływ małych dawek radonu na zmiany związane z peroksydacją lipidów w ośrodkowym układzie nerwowym związane z wiekiem [61]. Zmiany w stężeniach amin bio-

gennych pełniących funkcje neuroprzebieżników są prawdopodobnie związane ze spadkiem aktywności dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów – najważniejszego enzymu w metabolizmie amin biogennych, spowodowanym inhalacjami radonowymi. Stymulacja wydzielania adrenaliny i noradrenaliny z nadnerczy może mieć związek ze wzrostem przepływu tkankowego. Potwierdzono korzystne hipoglikemizujące i przeciwbólowe działanie zabiegów radoczynnych [62].

Potencjalne korzyści, jakie pacjenci mogą odnieść w wyniku prowadzenia leczenia uzdrowskiego, są nie do przecenienia. Niestety, obecna sytuacja ekonomiczna nie wpływa korzystnie na rozwój uzdrowski. Polska jest krajem bogatym w naturalne zasoby surowców leczniczych, w tym w różne rodzaje wód mineralnych, m. in. w wody radoczynne [43]. Pozwala to na leczenie różnych chorób w szerokich profilach leczniczych. Polskie leczenie uzdrowskie oparte jest na mocnych podstawach naukowych, co pozwala na bezpieczne leczenie wszystkimi dostępnymi metodami, także terapią radonową.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Alavanja M.C.R., Brownson R.C., Lubin J.H., Berger E., Chang J., Boice J.D.: Residential radon exposure and lung cancer among non-smoking woman. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1994; 86: 1829-1837
- [2] Andriejow S.: Migracja pochodnych produktów radonu i rozmieszczenie pochłoniętej dawki w skórze w czasie kąpieli radonowej. *Problemy Uzdrowskie*, 1978; 5: 104-111
- [3] Andrzejak R.: Wolne rodniki w medycynie. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1995; 49: 531-549
- [4] Aruoma O.J.: Characterisation of drugs as antioxidant prophylactics. *Free Radic Biol. Med.*, 1996; 20: 275-705
- [5] Azzam E.I., de Toledo S.M., Raaphorst G.P., Mitchel R.E.J.: Low dose ionizing radiation decreases the frequency of neoplastic transformation to a level below spontaneous rate in C3H 10T1/2 cells. *Radiat Res.*, 1996; 146: 369-373
- [6] Bergendi L., Benes L., Durackova Z., Ferencik M.: Chemistry, psychology and pathology of free radicals. *Life Sci.*, 1999; 65: 1865-1874
- [7] Bernatzky G., Saria A., Holzleithner H., Kronberger C., Wittauer U., Blum F., Hacker G.W., Kullich W., Leiner G., Adam H.: Auswirkungen niedrig dosierter ionisierender Strahlung auf regulatorische Peptide im Blut und Geweben. *Z. Phys. Med. Galn. Med. Klim.*, 19, Sonderheft, 1990; 2: 36-53
- [8] Boise L.H., Gonzales-Garcia M., Postema C.E., Ding L., Lindsten T., Turka L.A., Mao X., Nunez G., Thompson C.B.: Bcl-x, a bcl-2-related gene that function as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell*, 1993; 74: 597-608
- [9] Cohen B.L.: Problems in the radon vs lung cancer test of the linear no-threshold theory and a procedure for resolving them. *Health Physics*, 1997; 72(4): 623-628
- [10] Cohen B.L.: Test of the linear no-threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. *Health Physics*, 1995; 68: 2: 157-174
- [11] Cohen B.L.: Validity of the Linear-No Threshold Theory of Radiation Carcinogenesis in the Low Dose Region. *Z. Deetjen P, Falkenbach A.: Radon und Gesundheit. Frankfurt am Main*, 1999, 13-38
- [12] Conrady J.: Vergleichende Analyse der räumlichen und zeitlichen Verteilung von Krebserkrankungenfällen. *Ann. Meet Germ. Nucl. Soc., Munich*, 1998
- [13] Deetjen P.: Biologisch und therapeutische effekte niedrig dosierter ionisierender strahlung. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.*, 1990; 19(2): 5-102
- [14] Deetjen P., Jöckel H.: Gibt es noch Indikationen für eine Therapie mit Radonbädern? *Internist. Prax.*, 1992; 32: 353-355
- [15] Fritz-Niggli H., Shaepfi-Buechi C.: Adaptive response to dominant lethality of mature and immature oocytes of *D. melanogaster* to low doses of ionizing radiation: effects in repairproficient and repair deficient strains. *Int. J. Radiat. Biol.*, 1991; 59: 175-184
- [16] Głowiak B., Palczyński P., Posmyk S.: Wykorzystanie radoczynnych wód mineralnych do urzędzenia kuracji pitnych, zasada ich działania. *Kąpiele wannowe wodami radoczynnymi. Gaz, Woda i Technika Sanitarna*, 1972; 46: 372-374
- [17] Grunewald M., Grunewald W.A.: Radon (Rn)-Transfer während der Balneotherapie in der Best'schen Wanne. *Phys. Rehab. Kur. Med.*, 1995; 5: 189-195
- [18] Halawa B.: Mechanizm działania radonu na organizm ludzki w świetle badań własnych. *Problemy Uzdrowskie*, 1987; 1-2: 45-52
- [19] Halawa B.: Wpływ radonu uwalnianego z wody w czasie kąpieli radoczynnej na radioaktywność krwi i przepływ krwi. *Pol. Tyg. Lek.*, 1973; 28: 1638-1640
- [20] Halliwell B.: Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet*, 1994; 344: 721-724
- [21] Hattori S.: Current status and perspectives of research on radiation hormesis in Japan. *Chin. Med. J.*, 1994; 107: 420-424
- [22] Hattori S.: Health effects of low-dose level radiation – scientific research on radiaion hormesis in Japan. *W: Radon in der Kurortmedizin (Hrsg.: Pratzel H.G, Deetjen P.)*. ISMH Verlag, Geretsried, 1997; 57-62
- [23] Hryniewicz A.Z.: Człowiek i promieniowanie jonizujące. *PWN, Warszawa*, 2001; 1: 11-12
- [24] Hryniewicz A. Z.: Człowiek i promieniowanie jonizujące. *PWN, Warszawa*, 2001; 5: 123-128
- [25] Jakob R.A.: The integral antioxydant system. *Nutr. Res.*, 1995; 15: 755-766
- [26] Jacobi W.: Das Lungenkrebsrisiko durch Inhalation von Radon-222-Zerfallsprodukte. *Bäder Klim.*, 1979; 26(4): 430-436
- [27] Jajte J.M.: Chemical-induced changes in intracellular redox state and in apoptosis. *Int. J. Occupat. Med. Environ Health*, 1997; 10: 203
- [28] Jajte J.M.: Programowana śmierć komórki w biologicznym działaniu pola elektromagnetycznego o częstotliwości sieciowej (50/60 Hz) – przegląd piśmiennictwa. *Med. Pracy*, 2000; 51: 383-389
- [29] Joss A., Kochański J.W., Karasek M.: Radonoterapia w chorobach naczyń obwodowych. *Folia Medica Lodziensis*, 2002; 29: 79-93
- [30] Kelsey K.T., Memisoglu A., Frenkel A., Liber H.L.: Human lymphocytes exposed to low doses of X-rays are less susceptible to radiation induced mutagenesis. *Mutat Res.*, 1991; 263: 197-201
- [31] Kleszczewska E.: Witamina C – bariera antyoksydacyjna. *Pol. Merkurusz Lek.*, 2001; 10: 483-860
- [32] Kochański J.W.: Lecznicze zastosowanie radonu-222 w uzdrowsku Łądek. *Problemy Uzdrowskie*, 1978; 4: 47-65
- [33] Kochański J.W.: Przegląd badań nad leczniczym zastosowaniem radonu-222 w polskich uzdrowskach. *Folia Medica Lodziensis*, 2002; 29: 31-68
- [34] Liczmański A.E.: Toksyczność tlenu I. Uszkodzenia żywych komórek. *Post. Bioch.*, 1988; 34: 293-310
- [35] Lubin J.H., Tomasek L., Edling C., Hornung R.W., Howe G., Kunz E., Kusiak R.A., Morrison H., Radford E.P., Samet J.M., Tirmarche M., Woodward A.: Estimating lung cancer mortality from residential radon using data from low exposure of miners. *Radiat. Res.*, 1997; 147: 126-154
- [36] Łukasik S., Halawa B., Róg-Malinowski M.: Badania nad mechanizmem zwiększania się przepływu krwi przez tkanki pod wpływem kąpieli radoczynnych Świeradowa. *Polski Tyg. Lek.*, 1970; 47: 1799-1801
- [37] Markiewicz K., Grabowski D., Szatkowski J.: Wpływ skojarzonego leczenia klimatyczno-balneologicznego w Łądku-Zdroju na lipidy surowicy krwi u chorych na miażdżycę. *Polski Tyg. Lek.*, 1973; 28: 1065-1067
- [38] Mazerant P., Pietras T., Leder M., Nowak D.: Regulacja aktywności enzymów antyoksydacyjnych w komórkach ssaaków za szczególnym uwzględnieniem płuc. *Folia Medica Lodziensis*, 1997; 24: 125-143



- [39] Morinaga H.: Medical experiences in the Japanese radon spa Misasa. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Wochenschr.*, 1998; 97: 332-333
- [40] Nowa Encyklopedia Powszechna PWN, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 1995; 2: 378-379
- [41] Nowa Encyklopedia Powszechna PWN, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 1995; 5: 439-440
- [42] Peterman B.F., Prekins C.J.: Dynamics of radioactive chemically inert gases in the human body. *Radiat. Prot. Dosim.*, 1988; 22: 5-12
- [43] Ponikowska I.: Polska droga rozwoju lecznictwa uzdrowiskowego. *Balneologia Polska*, 2002; 44(1-4): 105-113
- [44] Pratzel H.G., Legler B., Heisig S., Klein G.: Schmerzstillender Langzeiteffekt durch Radonbäder bei nicht entzündlicher rheumatischer Erkrankungen. In: *Radon und Gesundheit* (Hrsg.: Deetjen P, Falkenbach A.). Peter Lang Verlag, Frankfurt am Main, 1999; 165-182
- [45] Rodel F., Kamprad F., Sauer R., Hildebrandt G.: Functional and molecular aspects of anti-inflammatory effects of low-dose radiotherapy. *Strahlenther Onkol.*, 2002; 178: 1-9
- [46] Rudnicki T.: Skuteczność, nieskuteczność czy szkodliwość mediów radonowych z punktu widzenia radiobiologii. *Balneologia Polska*, 1984/1985; 28(1-4): 9-17
- [47] Rybczyńska M.: Biochemiczne podstawy wolnorodnikowego uszkodzenia tkanek. *Post. Hig. Med. Dośw.*, 1994; 48: 419-441
- [48] Sarafian T.A., Bredesen D.E.: Is apoptosis mediated by reactive oxygen species? *Free Radic. Res.*, 1994; 21: 1
- [49] Schulz H.: Zur Lehre von der Arzneiwirkung. *Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin*. Berlin, 1887; 108: 423-445
- [50] Shadley J.D., Dai G.Q.: Cytogenic and survival adaptive responses in G1 phase human lymphocytes. *Mutat. Res.*, 1992; 265: 273-281
- [51] Soto J., Quindos L.S., Cos S., Sanchez E.: An *in vitro* study into the effect of ²²²Rn in balneotherapeutic doses on the growth of cancerous cells. In: *Radon in der Kurortmedizin* (Hrsg.: Pratzel H.G, Deetjen P.). ISMH Verlag, Geretsried, 1997; 68-75
- [52] Straburzyński G., Straburzyńska-Lupa A.: *Medycyna fizykalna*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa, 2000; 1: 1
- [53] Straburzyński G., Straburzyńska-Lupa A.: *Medycyna fizykalna*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa, 2000; 1: 2-3
- [54] Straburzyński G., Straburzyńska-Lupa A.: *Medycyna fizykalna*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa, 2000; 1: 4
- [55] Sumantran V.N., Ealovega M.W., Nunez G., Clarke M.F., Wicha M.S.: Overexpression of Bcl-XS sensitizes MCF-7 cells to chemotherapy induced apoptosis. *Cancer Res.*, 1995; 55: 2507-2510
- [56] Tymczasowa instrukcja stosowania naturalnych tworzyw balneoterapeutycznych zawierających radon-222 i pochodnych. Instytut Medycyny Uzdrawiskowej. Poznań, 1988
- [57] Uchwała nr 168 Rady Ministrów z dnia 28 maja 1968 r. w sprawie wzorcowego statutu uzdrowiska. *Monitor Polski* z dnia 28 czerwca 1968 r.
- [58] Ustawa z dnia 17 czerwca 1966 r. o uzdrowiskach i lecznictwie uzdrowiskowym. *Dziennik Ustaw* nr 23, poz. 150.
- [59] Waniek A., Wysocki M., Chorąży X.: Rola wolnych rodników w patologii człowieka. *Polski Tyg. Lek.*, 1990; 65(10-11): 195
- [60] Waszczykowska E., Dąbkowski J.: Leczenie uzdrowiskowe wybranych chorób skóry w Łądku Zdroju. *Folia Medica Lodziensis*, 2002; 29: 95-101
- [61] Yamaoka K., Komoto Y., Suzuka I., Edamatsu R., Mori A.: Effects of radon inhalation on biological function – lipid peroxide level, superoxide dismutase activity and membrane fluidity. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1993; 302: 37-41
- [62] Yamaoka K., Komoto Y.: Experimental study of alleviation of hypertension, diabetes and pain by radon inhalation. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR*, 1996; 28: 1-5
- [63] Zakrzewski S.F.: *Podstawy toksykologii środowiska*. Wydawnictwo Naukowe PWN, 2000
- [64] de Zwart L.L., Meerman J.H., Commandeur J.N., Vermeulen N.P.: Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol. Med.*, 1999; 26: 202-226

