УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ПРИРОДНО-МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

Бранкица Јовановић

СИМУЛАЦИЈА ЕФЕКТА „ПОСМАТРАЧА“ ИЗАЗВАНОГ АЛФА ЗРАЧЕЊЕМ, У БИФУРКАЦИОНОЈ СТРУКТУРИ ТРАХЕО БРОНХИЈАЛНОГ СТАБЛА ЧОВЕКА

Докторска дисертација

Крагујевац, 2012. година

Идентификациона страница докторске дисертације

I. Аутор
Име и презиме: Бранкица Јовановић
Датум и место рођења: 28.12.1973.године, Крагујевац
Садашње запослење: Висока технолошка школа струковних студија -Аранђеловац, предавач
I I. Докторска дисертација
Наслов: Симулација ефекта „посматрача“ изазваног алфа зрачењем, у бифуркационој структури трахео бронхијалног стабла човека
Број страница: 145
Број слика: 38
Број библиографских података: 115
Установа и место где је рад израђен: Природно-математички факултет, Крагујевац
Научна област (УДК): 539.16
Ментор: др Драгослав Никезић
I I I. Оцена и одбрана
Датум пријаве теме:
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације:
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: **др Драгослав Никезић**, редовни професор, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Радијациона физика **др Оливера Милошевић Ђорђевић,** редовни професор, Природно-математичког факултета, Медицинског факултет, Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Генетика и еволуција **др Владе Урошевић,** ванредни професор, Техничког факултета у Чачку, ужа научна област: Информатика и радијациона физика **др Владимир Удовичић,** научни сарадник Института за физику из Београда, ужа научна област: радиоекологија **др Драгана Крстић**, доцент, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Радијациона физика
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: **др Драгослав Никезић**, редовни професор, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Радијациона физика **др Оливера Милошевић Ђорђевић,** редовни професор, Природно-математичког факултета, Медицинског факултет, Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Генетика и еволуција **др Владе Урошевић,** ванредни професор, Техничког факултета у Чачку, ужа научна област: Информатика и радијациона физика **др Владимир Удовичић,** научни сарадник Института за физику из Београда, ужа научна област: радиоекологија **др Драгана Крстић**, доцент, Природно-математичког факултета, Универзитета у Крагујевцу, ужа научна област: Радијациона физика
Датум одбране дисертације:

Ова дисертација је рађена на Природно-математичком факултету у Крагијевцу, при катедри за Физику под руководством проф. др Драгослава Никезића.

Изражавам посебну захвалност проф. др Драгославу Никезићу на непроцењивој помоћи и подршци у току израде ове дисертације.

Захваљујем се породици, на стрпљењу и помоћи коју су ми несебично пружили.

Захваљујем се колегама са катедре за Физику који су ми пружили помоћ и подршку.

Неке ознаке које се појављују у тексту

D	Апсорбована доза
H	Еквивалентна доза
E	Ефективна доза
LET	Линеарни трансфер енергије
z	Специфична енергија
y	Линеарна енергија
η(z)	Вероватноћа ефекта
$Ф^{*}$	Фреквенција догађаја
RBE	Релативна биолошка ефикасност

Списак слика у овом раду

Слика 1.1. Уранов низ

Слика 1.2. Торијумов низ

Слика 2.1. Анатомски региони респираторног тракта

Слика 2.2. Упрошћен геометријски модел различитих извора и мета укључених у дозиметрију бронхијалног и ET региона епителних ткива

Слика 2.3. Пресек кроз зид ваздушних путева у ET1

Слика 2.4. Пресек кроз зид ваздушних путева у ET2

Слика 2.5. Модел зида ваздушне цеви у ББ региону

Слика 2.6. Пресек кроз зид бронхиоле

Слика 2.7. Низ филтера који представљају модел депозиције

Слика 3.1. Приказ области примене дозиметрије

Слика 3.2. Молекул ДНК

Слика 3.3. Молекул ДНК

Слика 3.4. Оштећење ДНК услед зрачења

Слика 3.5. Два уобичајена типа таргет теорије. А: сингл-таргет инактивација, Б: мулти-таргет инактивација

Слика 3.6. Крива доза-ефекат. Зависност броја канцера у 100 000 животиња по години од дозе

Слика 4.1. Модел симетричног гранања једног цилиндра у два

Слика 4.2. Геометријски услов за извођење једначина

Слика 4.3. Конструкција бифуркационе области

Слика 4.4. Модел асиметричног гранања

Слика 4.5. Геометријски услов за извођење једначина

Слика 4.6. Геометријски услов за извођење z_{1L}

Слика 4.7. Геометријски услов за извођење једначина z_{1D}

Слика 4.8. Геометријски услов за извођење једначина z_2

Слика 4.9. Приказ бифуркационе области

Слика 4.10. Аналитички опис бифуркационе области

Слика 4.11. Пример симетричног гранања

Слика 4.12. Бочни поглед на асиметрично гранање

Слика 4.13. Асиметрично гранање. Поглед са позитивног дела x осе

Слика 4.14. Асиметрично гранање када је $\delta<0$

Слика 4.15. Асиметрично гранање; параметри су исти као на слици 4.14

Слика 5.1. Тродимензионалана репрезентација геометријског модела ваздушне цеви са конструисаним ћелијама (ћелије су илистоване са црним тачкама). Путање алфа честице су илустроване стрелицама

Слика 5.2. Бифуркациона геометрија

Слика 5.3. Вероватноћа бајстандер ефекта у ББ региону за мете секреторне ћелије

Слика 5.4. Вероватноћа бајстандер ефекта у ББ региону за мете базалне ћелије

Слика 5.5. Вероватноћа бајстандер ефекта у бб региону за мете секреторне ћелије

Слика 5.6. Вероватноћа бајстандер ефекта ро mSv, у ББ региону, за секреторне ћелије

Слика 5.7. Вероватноћа бајстандер ефекта по mSv, у ББ региону, за мете базалне ћелије

Слика 5.8. Вероватноћа бајстандер ефекта по mSv, у бб региону, за мете секреторне ћелије

Списак табела у овом раду

Табела 1.1. Радијациони тежишни фактори

Табела 1.2. Ткивни тежишни фактори

Табела 2.1. Морфометријски модел трахеобронхиоларног стабла код одраслог мушкарца

Табела 2.2. Параметри алгебарског модела депозиције удисања и издисања кроз нос

Табела 2.3. Параметри алгебарског модела депозиције удисања и издисања кроз уста

Табела 5.1. Број емитованих алфа честица у различитим регионима модела респираторног тракта човека (дезинтеграција/ μm^3 по 1 WLM)

Сиже

Предмет истраживања ове докторске дисертације је симулација бајстандер ефекта (ефекта посматрача) изазваног алфа зрачењем, услед излагања радону и његовим потомцима, у плућима човека. У овом раду је за разматрање проблема коришћен Монте Карло метод, где је уз помоћ 10000 симулација показано да зрачењем изазван бајстандер ефекат повећава вероватноћу ћелијског одговора на зрачење. Прорачун је вршен применом аналитичког модела бифуркације цилиндра који представља симулацију геометрије плућа човека, са геометријском расподелом једра ћелија у зиду ваздушне цеви трахеобронхијалноног стабла. Развијено је побољшање математичког модела плућа у смислу оригиналног решавања бифуркационог региона тј. региона рачвања бронхија и бронхиола. У циљу решавања проблема развијени су компјутерски програми у програмском језику FORTRAN90. Прорачун је изведен за различите мете, тј. базалне и секреторне ћелије у бронхијалном региону (генерације 1-8, означен са ББ у ИЦРП66), и за секреторне ћелије у бронхиоларном региону (генерације 9-14, означене са бб у ИЦРП66). Сви прорачуни су вршени са најбољом проценом улазних параметара ИЦРП66 модела. Извори алфа честица су спори и брзи мукус. Алфа честице имају почетне енергије од 6 MeV и 7.69 MeV и емитоване су у ланцу ^{222}Rn од краткоживећих радонових потомака (6 MeV од Po-218 и 7.69 MeV од Po-214). Рачуната је вероватноћа појаве бајстандер ефекта по погодку и вероватноћа појаве бајстандер ефекта по mSv. Постоји очигледна зависност од енергије алфа честица, што је енергија већа добијене су веће вредности. Процентуална разлика између вредности за различите енергије, а истог извора, достиже и више од 90%, у појединим генерацијама. Највећа вредност вероватноће бајстандер ефекта по погодку је у генерацији 13 (за секреторне ћелије), око 0.14 по погодку за енергију 7.69-MeV. Најмања вредност вероватноће бајстандер ефекта по погодку је у генерацији 8 и износи око 0.008 по погодку за енергију 6-MeV (за базалне ћелије). Највећа вредност вероватноће бајстандер ефекта по mSv је у генерацији 13, 10.01 x 10^5 по mSv за енергију 7.69-MeV (брзи мукус) за секреторне ћелије, у бб региону.

Најмања вредност вероватноће бустандер ефекта по mSv је у генерацији 8, 0.26 x 10^4 по mSv за енергију 6-MeV (спори мукус) за базалне ћелије, у ББ региону.

Резултати добијени у овом раду су први резултати добијени за прорачун вероватноће појаве бустандер ефекта по погодку и по mSv, тако да није могуће вршити нумеричко поређење резултата. Добијени резултати су објављени кроз радове у научним часописима. Тема ове докторске дисертације је веома актуелна и као таква предвиђа да ће добијени резултати имати значајну примену.

УВОД

Ћелија је основна градивна и функционална јединица живих организама, тако да је интеракција јонизујућих зрачења са живом материјом у ствари интеракција са структурама и молекулима у ћелији. Биолошки ефекат јонизујућег зрачења зависи од апсорбоване енергије и типа зрачења, али и од типа и броја ћелија које су изложене зрачењу. Осетљивост на зрачење је функција метаболитичког стања ћелије која је озрачена. Ниво метаболизма је директно повезан са брзином митозе, а индиректно са врстом ћелије. ћелије које имају краће време митотичког циклуса имају мање времена за деловање механизма поправке, који би смањили радијационо остећење. Такве ћелије имају већу вероватноћу појаве промена, укључујући и хромозомске аберације, генетске мутације, и измене у генетској транскрипцији. Радијациона оштећења у ћелији могу настати директним и индиректним дејством зрачења. Индиректни ефекти су главни носиоци биолошког одговора на зрачење честицама које имају малу енергију. Најбољи представник индиректних ефеката јонизујућег зрачења је бајстандер ефекат који се односи на ефекте у ћелијама које нису директно погођене.

Бајстандер ефекат изазван зрачењем је феномен при коме неозрачене ћелије испољавају ефекте излагања зрачењу, као резултат сигнала који примају од озрачених ћелија у својој близини. Постоји више појава које се приписују бајстандер ефекту: евидентирано је [1,2] да излагање цитоплазме зрачењу изазива мутације у једру погођене ћелије, уочено је да ћелије које нису директно погођене алфа честицом, али су у близини оних које јесу, доприносе генетском одговору ћелија на зрачење [3,4], примећено је при проучавању онкогенских трансформација, да озрачене ћелије могу пренети дејство зрачења, кроз средину, на неозрачене ћелије, које при томе испољавају бајстандер ефекат, итд. [5,6]. Бајстандер ефекат доприноси укупном биолошком ефекту услед излагања малим дозама зрачења [7,8]. Могла би се направити подела бајстандер одговора, на две врсте: она која настаје посредством контакта ћелија-ћелија; она која настаје трансфером сигнала кроз ткиво [9]. Постоје многе полемике, по питању репродуцибилности резултата разних лабораторија, у вези трансфера сигнала кроз ткиво [9-11]. Сакупљен је значајан број експерименталних података о бајстандер ефекту који је индукован малим дозама. За зрачења са високим ЛЕТ-ом, укључујући изворе микроснопова, постоји релативно мало информација, практично за одговоре *in vivo* [12]. Неке врсте сигнала је потребно послати од погођене ћелије до ћелија у окружењу и

можда удаљенијих непогођених ћелија. Постоји евиденција да је међућелијска комуникација контактним формацијама, посредством комуникације ћелија-ћелија, неизбежна за бајстандер одговор [13-15]. Приликом стварања микронуклеуса у бајстандер хуманим фибробластима, забележена је редукција осетљивости сигнала услед прекида у међућелијској комуникацији [16]. Ово опажање је у сагласности са улогом реактивних радикала кисеоника у бајстандер одговору. Стварање реактивних кисеоничких врста и стварање оксидативног одговора, би могло да омогући одговарајућу везу за појаву индиректних одговора и закаснелих ефеката јонизујућег зрачења [17].

Први докази постојања бајстандер ефекта јонизујућег зрачења проистекли су из испитивања индукције размена сестринских хроматида (СЦЕ) у културама ћелија (*in vitro*) изложеним веома ниским флуенсима честица, где је само мала фракција ћелија у популацији била изложена било каквој радијацији [18]. Повећана фреквенца СЦЕ забележена је код 20-40% ћелија, где је само око 0.1-1.0% ћелијских језгара заиста погођено честицом. Овај налаз касније је потврђен у испитивањима са нормалним хуманим фибробластима плућа [19] и изнети докази указују да је феномен укључен у секрецију цитокина или других фактора од стране озрачених ћелија што доводи до позитивне регулације оксидативног метаболизма у бајстандер ћелијама [20]. Након тога је показано да се повећана учесталост специфичних генских мутација такође јавља у бајстандер културама ћелијама изложеним веома ниским флуенсима честица [21]. Као резултат тога, индукована учесталост мутација по путањи алфа честице неочекивано је расла при ниским флуенсима, где постоји ризик од индуковања мутација и за бајстандер и за директно озрачене ћелије. То је довело до хиперлинеарности криве доза-одговор у региону ниских доза. Занимљиво, мутације које су настале у бајстандер ћелијама биле су примарно тачкасте мутације, док су оне које су се јављале у директно озраченим ћелијама углавном биле парцијалне или тоталне делеције гена [22]. Висока учесталост тачкастих мутација у бајстандер ћелијама подсећа на спектар који се може наћи код нестабилних потомака озрачених ћелија где су тачкасте мутације такође доминантне [23]. У ранијим испитивањима забележено је да зрачење честицама може индуковати унутарћелијско стварање реактивних једињења кисеоника (РОС), укључујући анјон супероксид и водоник пероксид [20]. Овај РОС одговор није захтевао директно озрачивање језгра, због тога што је РОС одговор индукован у неозраченим ћелијама инкубираним у одговарајућем медијуму, од озрачених култура. Са друге стране, на основу изостанка супресивног ефекта ДМСО, предложено је да РОС није укључен у мутагени одговор бајстандер ћелија у културама АЛ хибридне ћелијске линије са

ћелијама људи и хрчка након озрачивања микроснопом [24]. У новијим експериментима, улога оксидативног стреса у модулацији трансдукције сигнала и стварања микронуклеуса у бајстандер ћелијама испитивана је у конфлуентним једнослојним популацијама хуманих диплоидних ћелија изложеним ниским флуенсима честица. Резултати иду у прилог хипотези да супероксид и водоник пероксид, које стварају ензими оксидазе које садрже флавин, посредују у активацији неколико сигналних путева који се активирају стресом, као и у стварању микронуклеуса у бајстандер ћелијама [16]. Такође је забележено да азот оксид може иницирати интраћелијске путеве претварања сигнала, тиме утичући на бајстандер одговор на озрачивање [25,26]. Ова позитивна регулација оксидативног стреса у бајстандер ћелијама подсећа на појачани оксидативни стрес повезан са геномском нестабилношћу индукованом зрачење [27,28]. Такође је показано да се у бајстандер ћелијама, једнослојних култура, изложеним веома ниским флуенсима алфа честица, појављују промене у експресији гена као и истакнута позитивна регулација п53 гена [13]. Као што је забележено у експериментима где су гени мете, бајстандер ефекат индукован зрачењем је посредно изазван међућелијском комуникацијом контактним формацијама [14]. Запажање да је п53 у бајстандер ћелијама фосфорилисан на серину 15 указује да је позитивна регулација п53 бајстандер ћелија последица оштећења ДНК. До значајног напретка у испитивању бајстандер ефеката индукованих зрачењем дошло је због тога што су постали доступни прецизни микроснопови наелектрисаних честица, који омогућавају озрачивање субструктура појединачних ћелија у једнослојној популацији са једном или више честица. Као што се може манипулисати бројем честица са којима се озрачују ћелије мете, тако може варирати и фракција ћелија у популацији. У складу са добијеним подацима за озрачивање широког поља, нуклеарно озрачивање ћелија мета доводи до појаве веће учесталости мутација [29] као и до малигне трансформације [30] у бајстандер ћелијама једнослојних популација.. Дати су докази за већу учесталост стварања микронуклеуса и апоптозе у бајстандер ћелијама [31,32] као и за редукцију клоногеног преживљавања [33]. Оштећење ДНК у бајстандер ћелијама разликује се од оног које се јавља код директно озрачених ћелија; а преко 90% оних које се јављају у бајстандер ћелијама су тачкасте мутације, при томе су то примарно парцијалне и тоталне делеције гена. Ово је било у складу са доказима да је оксидативни метаболизам позитивно регулисан у бајстандер ћелијама и довело је до хипотезе да су тачкасте мутације последица оштећења оксидативне базе које се јавља у бајстандер ћелијама [22]. Сличан механизам предложен је као образложење запажања да локализовано цитоплазматско излагање озрачивачу са микроснопом доводи до значајног

повећања учесталости тачкастих мутација, због тога што изгледа да оно укључује стварање РОС [34]. Ова испитивања такође су дала доказе да је ћелија која је једном примила бајстандер сигнал отпорна на додатне сигнале који потичу из других озрачених ћелија. Занимљиво је истаћи, мутације у бајстандер оштећеним ћелијама, примарно су резултат парцијалних и тоталних делеција гена [35]. Друга техника за испитивање бајстандер ефеката укључује мешање озрачених и неозрачених ћелија, при чему се неозрачене бајстандер ћелије могу идентификовати и испитати [36].

Многи радови на тему бајстандер ефекта и узорака сигнала ћелија, сугеришу да [37-39] носиоци сигнала могу бити протеини или оксиданти, као што је на пример реактивни кисеоник. Молекули оксиданти учествују не само у бајстандер ефекту и генетској нестабилности, већ и другим радиобиолошким феноменима [40,41].

Задатак овог рада је прорачун утицаја бајстандер ефекта, на осетљиве ћелије плућа човека, при озрачивању алфа честицама, у бифуркационој геометрији трахеобронхијалног стабла. Утицај је приказан кроз прорачун вероватноће бајстандер ефекта по погодку и вероватноће бајстандер ефекта по mSv. Прорачуни су вршени за различите осетљиве ћелије у плућима, при енергијама од 6 MeV и 7.69 MeV. Такође, вршена је процена зависности вероватноће бајстандер ефекта од геометрије трахеобронхијалног стабла човека.

РАСПОРЕД МАТЕРИЈАЛА ПО ГЛАВАМА

Прва глава представља радон као природан извор јонизујућег зрачења у људском окружењу. Наведене су физичке и хемијске карактеристике радона као члана природних радиоактивних низова. Дате су физичке величине и јединице које су од општег значаја за радијациону физику.

Друга глава је посвећена дозиметријском моделу респираторног тракта који је публикован у ИЦРП66, а на основу којег је развијен овај рад. Дозиметријски модел респираторног тракта састоји се од шест елемената: морфометрије, респираторне физиологије, радијациона биологија, депозиција, чишћење и дозиметрија. У овом раду су описани следећи елементи: морфометрија и депозиција.

Трећа глава представља микродозиметрију, основне микродозиметријске физичке величине и нанодозиметрију. У овој глави је објашњен молекул ДНК и биолошки ефекти зрачења на ћелију. Биолошки ефекти зрачења на ћелију могу бити директни и

индиректни, при чему бајстандер ефекат спада у индиректне ефекте зрачења на ћелију и представља тему овог рада.

Четврта глава представља математички приступ бифуркационој геометрији за симетричну и асиметричну бифуркацију трахеобронхијалног стабла. У оквиру ове главе је дато оргинално аналитичко-геометријско решење бифуркационог региона трахеобронхијалног стабла човека.

У петој глави рада је дат приказ оригиналних научних резултата аутора, који су задатак ове тезе, а у циљу представљања утицаја бајстандер ефекта на осетљиве ћелије у бифуркационој геометрији трахеобронхијалног стабла човека. Оригинални резултати су приказани кроз прорачун вероватноће бајстандер ефекта индукованог алфа честицама емитованих радоновим потомцима и вероватноће бајстандер ефекта индукованог зрачењем алфа честица по мСв, уз примену аналитичког модела трахеобронхијалног стабла човека.

На крају су изложени закључци овог рада.

1. ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ РАДОНА И ЊЕГОВИХ ПОТОМАКА. ДОЗИМЕТРИЈА

У условима савременог живота становништво је изложено повећаном зрачењу у затвореним просторијама, где је радијациона ситуација у великом броју случајева, неповољнија него на отвореном простору. Главни допринос повећању даје радон. Осим радона, повећање дозе зрачења у затвореним просторијама потиче и од спољашњег озрачивања изазваног гама зрачењем радионуклида који се налазе у грађевинским материјалима и у тлу испод грађевина. При процени доприноса укупној дози коју становништво прими од разних извора зрачења (гама зрачење, космичко зрачење, медицинско зрачење, интерно озрачивање, радон и остало) откривено је да 40-60% потиче од удисања радона и његових краткоживећих потомака [42].

Доза зрачења од удахнутих радонових потомака је доминантна компонента природног зрачења којем се излаже већи део становништва.

Основа за забринутост око излагања радоновим потомцима потиче од повећане стопе смртности рудара од плућних болести, која је први пут примећена у XVI веку, а данас је јасно евидентирана, и које су повезане са плућним канцером.

Радон је откривен 1900. године. Открио га је Friedrich Ernst Dorn који је процес настанка радона назвао истицање радијума.

1.1 Особине радона

Основне карактеристике радона, које су од великог радиолошког значаја, је да је радиоактиван и да припада групи племенитих гасова. Радон настаје алфа распадом радијумових језгара. Како је радон инертан гас, његов атом формиран у материјалу је слободан да се креће, и одатле може дифузијом да доспе до пора у материјалу.

Радон ^{222}Rn се формира у низу ^{238}U, при распаду ^{226}Ra и има време полураспада 3,825 дана. То је довољно дуго да ^{222}Rn, формиран било у грађевинском материјалу или у земљишту доспе у атмосферу затворених просторија. Велики део ^{222}Rn доспева и у спољашњу атмосферу али је то од мањег радиолошког значаја услед великог разблажења у отвореној атмосфери. Распадом ^{222}Rn настају краткоживећи потомци ^{218}Po, ^{214}Pb, ^{214}Po и ^{214}Bi. Допринос потомака радијационом ризику је веома велики и познавање њиховог понашања је од великог значаја (сл.1.1) [43].

Постоје још два радонова изотопа: ^{220}Rn у низу ^{232}Th који се назива торон и ^{219}Rn у низу ^{235}U назван актинон (сл.1.2).

Радон ^{222}Rn је најзначајнији, али се и торон понекад узима у обзир јер може да постигне већу концентрацију, мада га кратко време полураспада ограничава. Познавање ^{220}Rn и његових потомака је мање, у односу на познавање ^{222}Rn, углавном због мањег времена полураспада. Ипак могући ризик од ^{220}Rn не треба занемарити. Боље познавање понашања ^{220}Rn представља интересантан научни проблем, употпуњује познавање механизама транспорта радонових изотопа.

Актинон има кратко време полураспада од 3,92 s те се зато не узима у обзир.

Разумевање понашања радона и потомака значајно је због више разлога међу којима су следећи: боље и тачније мерење њихових концентрација, прорачуни доза, боља заштита, претрага урана, предзнака земљотреса и др.

Концентрација радонових потомака и њихово физичко стање варира значајно, зависно од многих фактора. Они су хемијски активни. Могу да се вежу за честице из ваздуха, или за унутрашње (макроскопске) површине. Могу се удисањем унети у респираторни тракт људи где се таложе директно или после везивања за честице из ваздуха. У атмосфери је велики део радонових и торонових потомака припојен атмосферским аеросолима, а мањи део је слободан. Понашање радонових потомака се може описати скупом линеарних диференцијалних једначина, које повезују концентрације свих припојених и неприпојених потомака са параметрима као што су брзина припајања, вероватноћа појаве одвајања, брзина таложења, јачина вентилације и укупна јачина флукса свих извора радона, концентрације потомака добијене решавањем скупа једначина се пореде са експерименталним резултатима, а онда се "фитовањем" резултата добијају вредности за параметре модела. Овај скуп линеарних једначина са одговарајућим параметрима се назива Јакобијев модел. Проширења овог модела су недавно публиковали Стевановић и Никезић [44].

У већини случајева први радонов потомак ^{218}Po је позитивно наелектрисан, око 80-85%, и хемијски је активан. Интерагује са негативним јонима, а при томе долази до његовог припајања природним аеросолима, услед процеса измене наелектрисања. Тако настају радиоактивни аеросоли. Постоји и супротан процес, одвајање, који се дешава услед узмака атома након емисије алфа честице. Вероватноћа појаве да дође до одвајања је названа "фактор узмака". Језгро ^{218}Po емитује α честицу, при чему доживљава узмак, а он је довољан да изазове одвајање атома од аеросола. На основу рада Мерцера [45],

узима се да је фактор узмака 0.83. Међутим, Стевановић и Никезић [46,47] су анализирали процес одвајања и показали да овај фактор може бити знатно мањи.

Припојени и неприпојени радонови потомци се таложе на површинама у унутрашњости затворених просторија. Процес таложења је значајан механизам смањивања концентрације радонових потомака у атмосфери затворених просторија, али повећава активност површинских слојева материјала на којима се таложе. Нарочито је интересантна појава уградње радонових потомака у површинске слојеве материјала, услед узмака новостворених језгара након алфа распада [48,49].

1.1.1 Таложење радиоактивних аеросола у људским плућима

Део радонових потомака наталожен у плућима је од фундаменталног значаја при прорачуну везе између апсорбоване дозе у слојевима осетљивих ћелија и излагања радоновим потомцима. Параметри који утичу на таложење радиоактивних аеросола могу бити „атмосферски“ и „субјективни“. Атмосферски су: расподела радиоактивних аеросола по величинама и параметри тих расподела, густина аеросола, њихов облик, хигроскопност и хемијски састав. Субјективни параметри су везани за дисање: запремина ваздуха који се уноси по једном удисају у литрима (l), учесталост дисања (min^{-1}), трајање једног удисаја (s), структура самих плућа и њихово тренутно стање, као и навике субјекта (носно/усно дисање).

Таложење радиоактивних аеросола у људским плућима се проучава на четири начина:

а) *in vivo*, б) *in vitro*, в) теоријски, г) експериментално на животињама.

Проучавања *in vivo* се врше на живим људима. Ово се може обављати на два начина. Први начин је мерењем гама зрачења из плућа на апаратурама за мерење зрачења целокупног људског тела (Wholle Body Counter). Други начин мерења дела радонових потомака који се задрже у људским плућима је заснован на мерењу концентрације радонових потомака у удахнутом и издахнутом ваздуху [45].

Проучавања *in vitro* се врше на експерименталним моделима. Праве се експериментални модели људских плућа, углавном од пластике, а онда се помоћу одговарајућих пумпи пропушта ваздух кроз моделе. Затим се мери активност наталожена у моделу и у разним деловима модела [50].

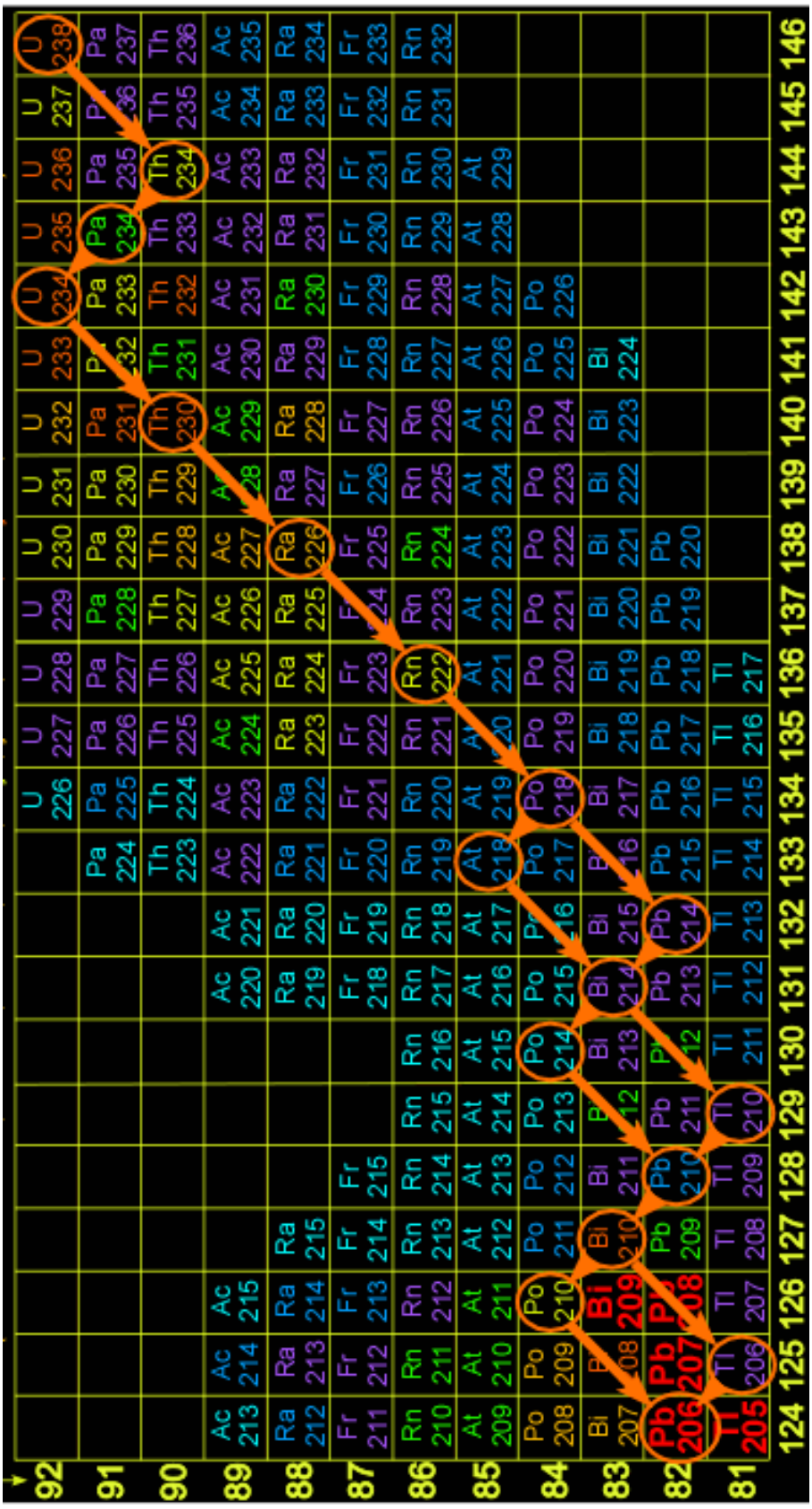
Под теоријским приступом подразумева се извођење једначина које дају таложење у разним деловима респираторног тракта у зависности од разних параметара. Овако добијене вредности се пореде са мереним вредностима [51].

Таложење радиоактивних аеросола у људским плућима се одиграва преко следећих процеса: дифузија, судари и седиментација [52].

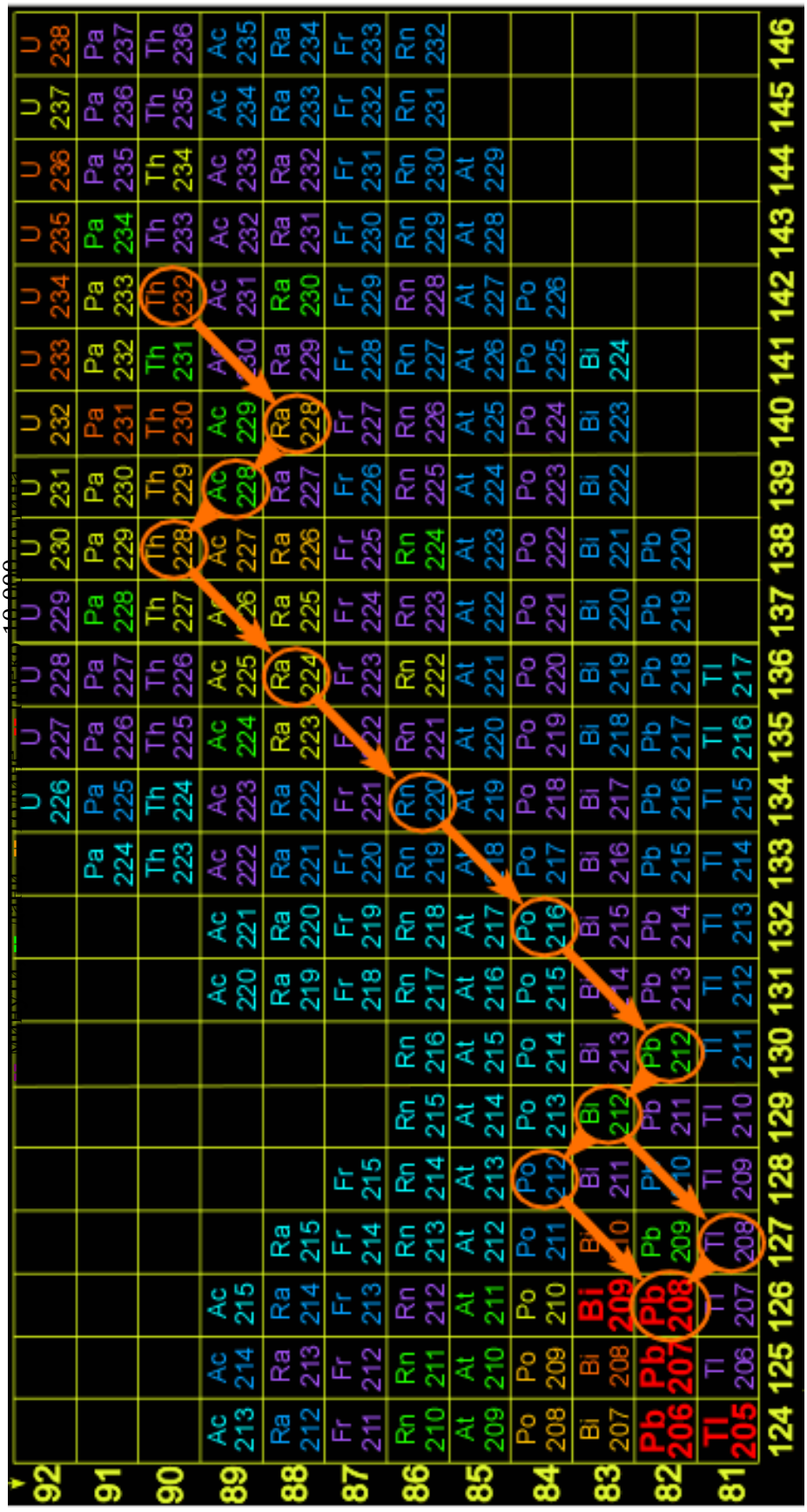
Под дифузионом депозицијом се подразумева таложење радиоактивних аеросола на зидовима цеви кроз које пролази ваздух, а због Брауновог кретања аеросола. Карактеристика тока ваздуха кроз цев је од великог утицаја на износ таложења. Карактер тока ваздуха кроз Т-Б стабло није у потпуности познат. При нормалном дисању узима се да је: до шесте генерације бронхија је турбулентан, а даље ламинаран. Карактер тока зависи и од других параметара, као што је ниво физичке активности. Други процес таложења радиоактивних аеросола је сударно, односно, инерцијално таложење. Значајан је за аеросоле већих дијаметара, $d > 0{,}3\ \mu m$.

Трећи процес таложења је седиментација. Значајан је за честице већих дијаметара. До сада најпотпунији модел депозиције дат је у ИЦРП66 [53].

Депозиција је детаљније обрађена у глави 2 где је представљен ИЦРП66 модел респираторног тракта човека, као и преглед радова који покушавају да што реалније прикажу депозицију радонових потомака у трахео-бронхијалном стаблу људских плућа, а поготово у бифуркационом региону.



Слика 1.1. Уранов низ. Време полуживота је дефинисано одређеном бојом. – мање од секунде, -- секунде, -- минути, -- дани, -- године, -- преко 10 000 година



Слика 1.2. Торијумов низ. Време полуживота је дефинисано одређеном бојом. — мање од секунде, -- секунде,

1.2 Дозиметрија

Дозиметрија зрачења је грана радијационе физике која покушава да квантитативно повеже специфична мерења у пољу зрачења са хемијским и биолошким променама које зрачење произведе у мети. Када зрачење интерагује са материјом оно ексцитује и јонизује атоме и молекуле и ствара велики број секундарних електрона. Секундарни електрони могу да производе додатне јонизације и ексцитације све док енергије свих електрона не падну испод прага потребног за ексцитацију. Због тога јонизација и апсорпција енергије представљају основе радијационе физике. Дозиметрија је битна не само због одређивања дозе и релација доза-ефекат, већ и за поређење различитих експеримената, за радијациони мониторинг појединца као и за надгледање околине.

Величине, које су карактеристичне за дозиметрију, од значаја су у радијационој физици, а употребљавају се у овом раду су:

а) ***Apsorbovana doza*** *(D),* дефинише се за тачку и представља количник апсорбоване енергије, *ΔE,* апсорбоване у малој сфери око те тачке и масе материје *Δm* у тој сфери:

$$D = \lim_{\Delta m \to 0} \frac{\Delta E}{\Delta m} = \frac{dE}{dm} \tag{1.1}$$

Апсорбована енергија *ΔE* се дефинише на следећи начин:

$$\Delta E = \sum \varepsilon_1 - \sum \varepsilon_2 + \sum Q_1 - \sum Q_2 \tag{1.2}$$

где је: $\Sigma\varepsilon_1$-сума кинетичких енергија свих честица које су ушле у сферу око тачке,

$\Sigma\varepsilon_2$-сума кинетичких енергија свих честица које су изашле из сфере око тачке,

ΣQ_1-енергија ослобођена при нуклеарним трансформацијама,

ΣQ_2-енергија утрошена при нуклеарним трансформацијама.

Јачина апсорбоване дозе је апсорбована доза у јединици времена, $\dot{D}$, тј. :

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt} = \frac{d^2\bar{\varepsilon}}{dmdt}. \tag{1.3}$$

Средња вредност апсорбоване дозе у органима и ткивима, D_T, се примењује у дозиметрији зрачења и дата је изразом:

$$D_T = \frac{E}{m} \quad . \tag{1.4}$$

СИ јединица за апсорбовану дозу је *J/kg* и назива се *Grej* (Gy) [54].

Традиционална, вансистемска јединица за апсорбовану дозу је *rad* и дефинише се као 100 erg/g.

Веза између Gy и рад је: 1 Gy = 100 rad.

б) ***Керма*** (Kinetic Energy Realised in Material) је дата изразом:

$$K = \frac{dE_K}{dm} \tag{1.5}$$

где је: dE_K-сума почетних кинетичких енергија свих наелектрисаних честица које у процесу интеракције произведе јонизујуће зрачење у елементу масе *dm* [55].

Ако се постигне да је кинетичка енергија електрона који уђу у елемент запремине једнака кинетичкој енергији електрона који изађу из запремине, онда је постигнута електронска равнотежа и тада је:

$$D = K \tag{1.6}$$

где је: D – апсорбована доза

K – керма.

Постоји и стање релативне електронске равнотеже, а то је случај када је D≠K, али су међусобно строго пропорционални.

в) ***Еквивалентна доза*** (H_T), је дефинисана на следећи начин:

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \tag{1.7}$$

где је: w_R – радијациони тежински фактор,

$D_{T,R}$-средња апсорбована доза у органу или ткиву T услед јонизујућег зрачења R. Вредности радијационих тежинских фактора су дате у табели 1.1 [56].

ИЦРП је увела концепт еквивалентне дозе да би описала различиту биолошку ефикасност разних врста зрачења по јединици дозе.

СИ јединица за еквивалентну дозу је *Sivert* (Sв), *J/kg*. Стара, вансистемска јединица за еквивалентну дозу је *rem*. Следи да је 1 Sв = 100 rem.

г) ***Ефективна доза*** (E) је збир производа еквивалентне дозе, H_T, у ткиву или органу T и ткивног тежинског фактора, w_T, по свим изложеним ткивима, органима тела. Ефективна доза је уведена да би се урачунала осетљивост разних ткива и органа на јонизујуће зрачење. Ткива која се брзо деле су осетљивија на зрачење. Ефективна доза се рачуна на следећи начин:

$$E = \sum_T w_T \cdot H_T \tag{1.8}$$

где је: H_T – еквивалентна доза у ткиву или органу T ,

w_T – ткивни тежински фактор за ткиво или орган Т.

Мерна јединица за ефективну дозу је *Sиert* (Sв): 1 *Sв = J/kg*.

Дата табела 1. 2 укључује органе за које је могуће селективно озрачивање, а осетљиви су на појаву канцера. Уколико се канцер појави у другим органима који нису главни, а нису укључени у преостала ткива и органе, биће укључени у простала ткива и органе. Уколико неки орган из остатка прими већу еквивалентну дозу од главних органа примениће се тежински фактор 0.025 и тежински фактор 0.025 на средњу дозу преосталих органа остатка [53, 57].

Вредности ткивних тежинских фактора, према ИЦРП103, су дате у табели 1.2 [58].

Табела 1.1. Радијациони тежински фактори, w_R

Врста и енергија зрачења	w_R
Фотони свих енергија	1
Електрони и миони, свих енергија	1
Неутрони, енергије < 10 keV	5
10keV-100keV	10
>100 keV – 2 MeV	20
>2 meV – 20 MeV	10
>20 MeV	5
Протони, енергије >2 MeV	5
Алфа честице, фисиони фрагменти, тешки јони	20

Табела 1.2. Ткивни тежински фактори (w_T)

Ткива	w_T	$\sum w_T$
Црвена коштана срж, дебело црево, плућа, желудац, груди, преостала ткива и органи*	0.12	0.72
Гонаде	0.08	0.08
Бешика, једњак, јетра, тироида	0.04	0.16
Површина кости, мозак, пљувачне жлезде, кожа	0.01	0.04
	Укупно	1.00

*Преостала ткива и органи: адреналне жлезде, екстраторакси регион (ЕТ), жучна кеса, срце, бубрези, лимфатични чворићи, мишићи, орална мукоза, панкреас, простата, мала црева, слезина, тимус, утерус/цервикс.

Физичке величине које су важне при проучавању контаминације атмосфере радоном и његовим потомцима су:

1) запреминска активност радона која представља активност радона у јединици запремине, Bq/m^3;
2) концентрација потенцијалне алфа енергије (PAEC), која се може изразити као:

$$\mathrm{PAEC} = \sum_{J=1}^{J=4} C_j E_j \qquad (1.9)$$

где је: C_j – broj atoma j-tog radonovog kratkoživećeg potomka po m^3 vazduha,

E_j – odgovarajuća energija emitovanog alfa zračenja u J.

Јединица за PAEC у СИ систему је J/m^3, а вансистемска је *Working Lavel* или *Wl* и износи WL = 21 μJ/m^3. За мерење радонових потомака у затворним просторијама користи се mWL = 0,001 Wl;

3) ***Излагање радоновим потомцима*** је производ PAEC-а и времена проведеног у атмосфери са тим PAEC-ом. Јединица у СИ-систему је $J{\cdot}s/m^3$, а вансистмска јединица је *Working Level Month, WLM*. Веза између СИ јединице и вансистемске је: 1WML = 12,96 $J{\cdot}s/m^3$;

4) ***равнотежна еквивалентна концентрација радона*** (*EEC*), *Ce* неравнотежне смеше краткоживећих радонових потомака у ваздуху је она концентрација радона у радиоактивној равнотежи са његовим потомцима који имају исте PAEC као и неравнотежна смеша за коју се тражи Ce;

5) ***фактор равнотеже*** (*F*), је количник равнотежне еквивалентне концентрације радона и стварне концентрације радона C_o у ваздуху (Swedjemark G. A., 1984),

$$F = C_e / C_o \qquad (1.10)$$

где је: C_e – еквивалентна концентрација радона

C_o – стварна концентрација радона.

Апсорбована доза је величина која представља средњу вредност и не даје информације о стохастичкој природи депоноване енергије зрачења у материји. Стохастички аспект је нарочито значајан када се разматра доза у малом региону озрачене мете, на пример језгро или друге субћелијске структуре. Таквим објектима и феноменима, као и расподелом предате енергије од различитих врста зрачења у малим елементима запремине ткива бави се микродозиметрија. Области проучавања микродозиметрије као и физичке величине које се при томе користе су детаљније обрађене у трећој глави овог рада.

2 ДОЗИМЕТРИЈСКИ МОДЕЛ ЉУДСКОГ РЕСПИРАТОРНОГ ТРАКТА (ИЦРП66)

Међународна комисија за заштиту од јонизујућих зрачења (ИЦРП) је у свом извештају 66, публиковала дозиметријски модел људског респираторног тракта, који је заменио модел дефинисан у ИЦРП 30 (ИЦРП, 1979). Претходни извештај је омогућавао рачунање доза у респираторном тракту радника при удисању радионуклида из ваздуха. Нови модел је мотивисан напретком у знању о анатомији и физиологији респираторног тракта као и о депозицији, чишћењу и биолошким ефектима удахнутих радиоактивних честица, али и потребом рачунања доза у условима озрачивања другачијим од рудника.

Дозиметријски модел, ИЦРП 66, респираторног тракта треба да:

a) осим за раднике, обезбеди прорачуне доза за појединце из популације свих етничких и старосних група;
b) омогући предвиђање, процене и границе уношења радионуклида;
c) урачуна утицај пушења, болести респираторног тракта, загађивача ваздуха;
d) обезбеди процену доза за респираторни тракт на основу биолошких података;
e) буде подједнако применљив за радиоактивне гасове и честице.

Дозиметријски модел респираторног тракта састоји се од шест елемената:

1) *морфометрије*, која описује структуру респираторног тракта и димензије потребне за прорачун дозе;
2) *респираторне физиологије*, уз помоћ које се, на основу брзина и запремина удахнутог и издахнутог ваздуха, одређује количина радиактивних честица и гасова који се уносе и могу бити депоновани у респираторном тракту;
3) *радијациона биологија*, која проучава биолошке ефекте зрачења у респираторном тракту и при томе одређује ризична ткива и цилије;
4) *депозиција*, која карактерише таложење удахнутог радиоактивног материјала у разне анатомске регионе специфичне за одређени пол и годиште. Депозиција материјала се дешава и током удисања и издисања;
5) *чишћење*, које процењује брзину уклањања депонованог материјала из респираторног тракта транспортом честица и апсорпцијом у крв;
6) *дозиметрија*, која процењује енергију апсорбовану по јединици масе ткива мете као резултат зрачења емитованог из сваког потенцијалног органа извора.

У овом раду су описани следећи елементи: морфометрија и депозиција.

2.1 Морфометрија

Дозиметријски модел респираторног тракта састоји се из четири анатомска региона (сл.2.1):

1) екстраторакси регион (ET) тј. регион ван грудног коша који обухвата спољашњи носни пролаз (ET_1) и задњи носни пролаз, гркљан, ждрело, уста (ET_2);
2) бронхијални регион (ББ), који се састоји од трахеје и бронхија из којих се чишћење депонованог материјала обавља дејством цилије и обухвата генерације гранања од 1 до 8;
3) бронхиоларни регион (бб), који се састоји од бронхиола и термалних бронхиола и обухвата генерације гранања од 9 до 16;
4) алвеоларни регион (АИ), који се састоји од респираторних бронхиола, алвеоларних канала и кесица са њиховим алвеолама и унутрашње везивно ткиво. Има укупно око 23 генерације гранања.

Сва четири региона садрже лимфатично ткиво (ЛИ) или његове компоненте. Типична цев кроз коју пролази ваздух се представља цилиндром који има одговарајући пречник и дебљину зида, и то је упрошћен геометријски модел (сл.2.2). Ткиво мете је распоређено дуж карактеристичног опсега дубина испод површине епитела.

2.1.1 Регион ван грудног коша (ET)

Овај регион је описан у ИЦРП66 на страницама 11 до 13. Улога овог региона је да прилагоди и очисти удахнути ваздух за даљи пут ка плућима. Обично се ваздух удахне кроз нос, али се приликом сметњи удисања кроз нос додатни ваздух удише и кроз уста.

Овај регион садржи придружене лимфне судове и чвориће. Код одраслих површинска област ET_1 пролаза је 20 cm^2, а ET_2 је 150 cm^2 због присуства спиралних турбина. Назални зидови су углавном прекривени респираторним мукусом.

Зид ET_1 региона је прекривен кератинизираним сквамозним епителом на коме се могу депоновати радионуклиди. Морфолошке димензије ET_1 региона потребне за дозиметрију су:

- просечна дебљина кератинизираног сквамозног епитела, 50 μm;
- просечна дубина ризичних ћелија (базалне), 40 μm- 50 μm; (дебљина 10 μm)
- просечан дијаметар пролаза ваздуха је 5 mm.

На слици 2.3 је приказан упрошћен модел пресека кроз зид ET_1. Већи део зида ET_2 региона је прекривен цилиарним, псеудоуслојеним епителом (носни пролаз, део ждрела и грла), али има и делова прекривених услојеним сквамозним епителом (део ждрела, грло). Делови прекривени сквамозним епителом су ризични и ту се најчешће ствара карцином. Због тога су ти делови тј. њихове димензије одабрани за прорачун дозе:

- просечна дебљина мукозног слоја, 15 μm,
- просечна дебљина услојеног сквамозног епитела, 50 μm,
- просечна дубина ризичних ћелија (базалне), (40-50) μm,
- просечан дијаметар пролаза ваздуха, 3 mm.

На слици 2.4 је приказан упрошћен модел пресека кроз зид ET_2.

2.1.2 Бронхијални регион (ББ)

Овај регион је описан у ИЦРП66 на страницама од 13 до 16. Бронхијални регион састоји се од трахеје, главних бронхија и интерпулмонарних бронхија почевши са трахејом као генерацијом 0 до 8 генерације. Такође садржи лимфне судове и чвориће. Овај регион проводи ваздух, подешава влажност и температуру, и у њему се врши депозиција дифузијом, сударом и седиментацијом. Зид трахеје је обложен респираторним мукусом са много жлезда. Бронхијални зид садржи хрскавичаве плоче и много жлезда. Бронхије су прекривене респираторним мукусом са цилијарним епителијумом који помера мукусни слој ка трахеји. Трахеја се прво дели на две (екстрапулмонарне) главне бронхије које се даље деле у лобарне бронхије од којих три улазе у десно плућно крило, а две у лево, према броју режњева са сваке стране. Режњеви су прекривени плућном марамицом делећи их у бронхијалнопулмонарне сегменте. Сегменталне бронхије се даље деле. Димензије и геометрија гранања, дате у табели 2.1, се мењају како се продире дубље у плућа. Просечан дијаметар опада са порастом реда генеарација, а такође и дужина (изузетак је четврта генерација која је дужа од треће). Морфометријске димензије потребне у дозиметрији су:

- запремина бронхија и трахее, 5×10^{-5} m^3
- површинска област бронхија (од 1-8 генерације), $2.9 \times 10^{-2} m^2$
- бронхијални зид:

  просечна дебљина мукуса, 5 μm

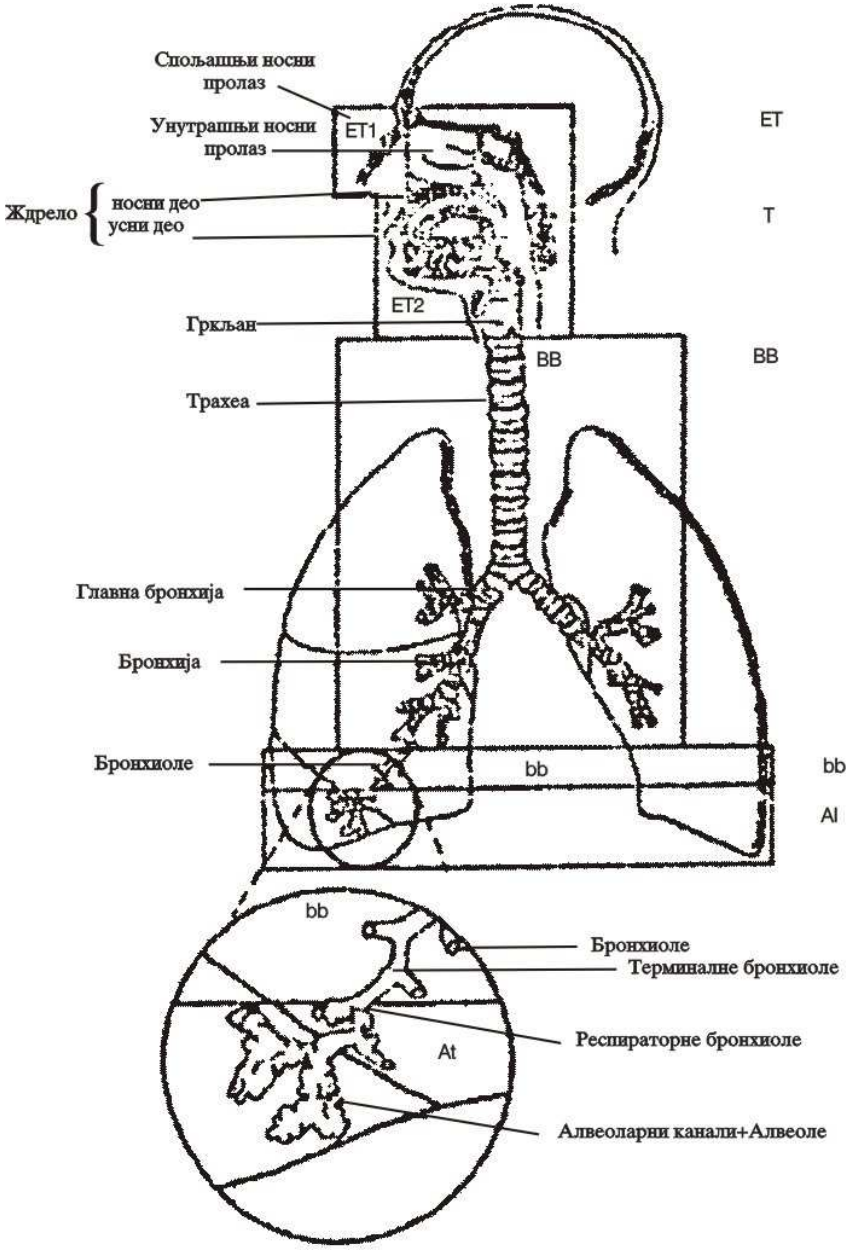
  просечна дебљина цилије, 6 μm

  просечна дубина језгра секреторних ћелија, (10-40) μm

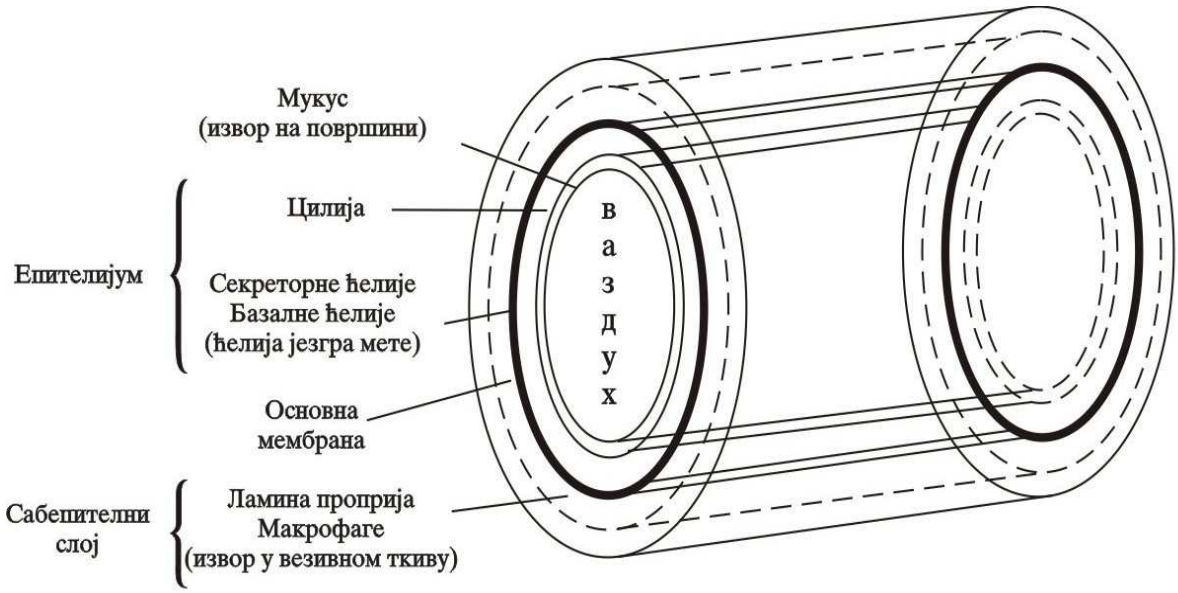
просечна дубина језгра базалних ћелија, (35-50) μm.

У људским плућима бронхије се деле на дихтоман начин са извесни неправилностима. Постоји изузетак где се појављује трихотомија; на пример код горњег десног режња.

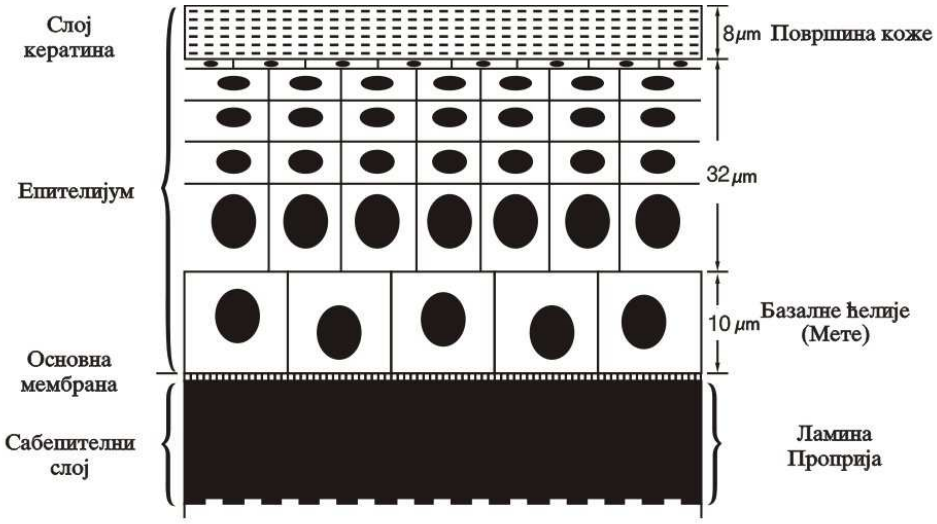
Упрошћени модел пресека кроз зид типичне бронхије у ББ региону је приказан на слици 2.2.



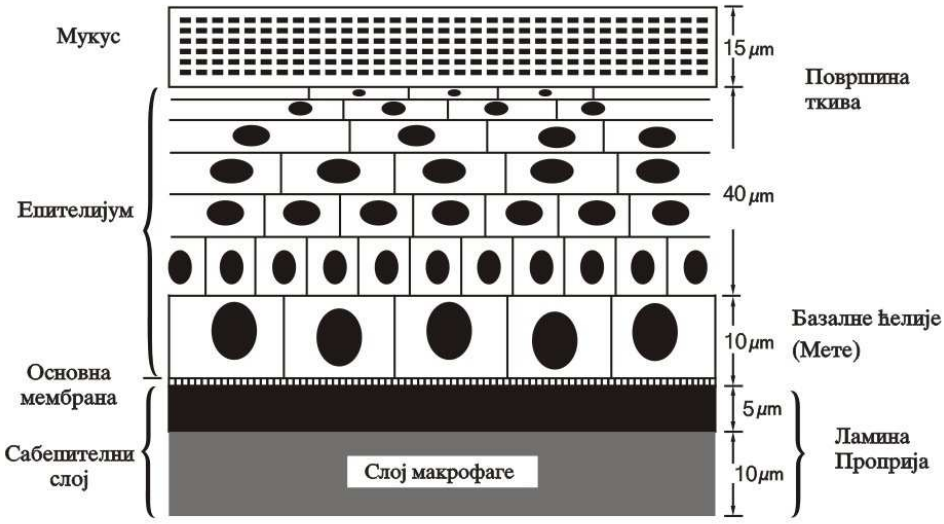
Слика 2.1. Анатомски региони респираторног тракта



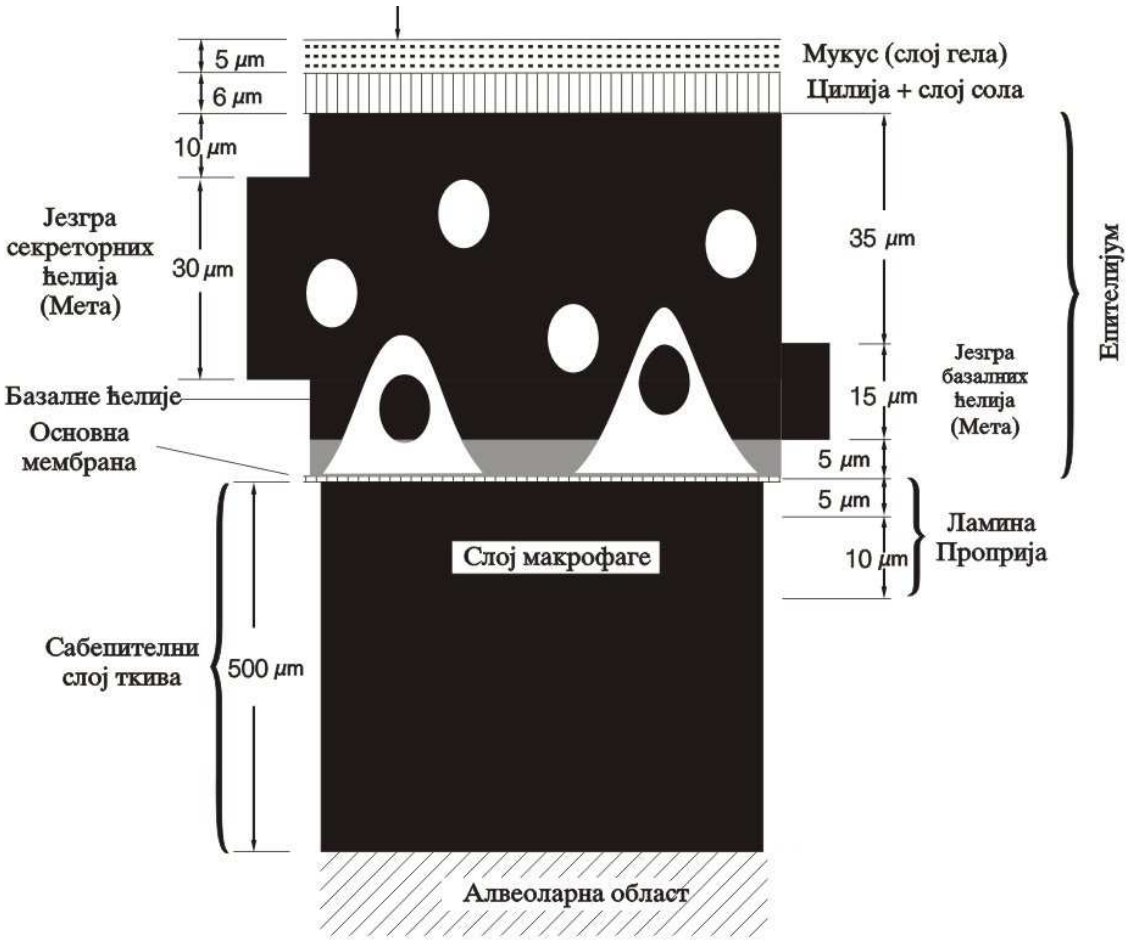
Слика 2.2. Упрошћен геометријски модел различитих извора и мета укључених у дозиметрију бронхијалног и ET епиталних ткива



Слика 2.3. Пресек кроз зид ваздушних путева у ET1



Слика 2.4. Пресек кроз зид ваздушних путева у ET2



Слика 2.5. Модел зида ваздушне цеви у ББ региону

Табела 2.1. Морфометријски модел трахеобронхиоларног стабла код одраслог мушкарца

Регион	Генерација	Дијаметар (m)	Дужина (m)	Угао гранања J грана (степен)	Угао гравитације (степени)
Бронхијални (ББ)	0 Трахеа	$1.65x10^{-2}$	$9.1\ x10^{-2}$	0	0
	1 Главна бронхија	$1.20\ x10^{-2}$	$3.8\ x10^{-2}$	36	20
	2	$0.85\ x10^{-2}$	$1.5\ x10^{-2}$	35	31
	3	$0.61\ x10^{-2}$	$0.83\ x10^{-2}$	28	43
	4	$0.44\ x10^{-2}$	$0.90\ x10^{-2}$	35	39
	5	$0.36\ x10^{-2}$	$0.81\ x10^{-2}$	39	39
	6	$0.29\ x10^{-2}$	$0.66\ x10^{-2}$	34	40
	7	$0.24\ x10^{-2}$	$0.60\ x10^{-2}$	48	36
	8	$0.20\ x10^{-2}$	$0.53\ x10^{-2}$	53	39
Бронхиоларни (бб)	9 Бронхиоле	$0.1651\ x10^{-2}$	$0.4367\ x10^{-2}$	54	45
	10	$0.1348\ x10^{-2}$	$0.3620\ x10^{-2}$	51	45
	11	$0.1092\ x10^{-2}$	$0.3009\ x10^{-2}$	46	45
	12	$0.0882\ x10^{-2}$	$0.2500\ x10^{-2}$	47	45
	13	$0.0720\ x10^{-2}$	$0.2969\ x10^{-2}$	48	45
	14	$0.0603\ x10^{-2}$	$0.1700\ x10^{-2}$	52	45
	15 Терминалне бронхиоле	$0.0533\ x10^{-2}$	$0.1380\ x10^{-2}$	45	45

2.1.3 Бронхиоларни регион (бб)

Овај регион је описан у ИЦРП66 на страницама 16 и 17. Бронхиоларни регион се састоји од бронхиола од 9-15 генерације. Последња генерација бронхиола се зове терминална. Удахнуте честице се углавном депонују седиментацијом и/или дифузијом у зависности од величине.

Бронхиоле су ваздушни путеви без хрскавице и жлезда. Респираторни епител садржи два главна типа ћелија: цилиарне и нецилиарне.

Морфометријске димензије од значаја за дозиметрију су:

- запремина нереспираторних бронхиола (9-15 генерације), ~ 5×10^{-5} m^3
- површинска област нереспираторних бронхиола, 2.4×10^{-1} m^2
- бронхиоларни зид:

  просечан пречник, 10^{-3} m (1mm);

просечна дебљина мукоса (гел), 2 μm;

просечна дебљина цилије, 4 μm;

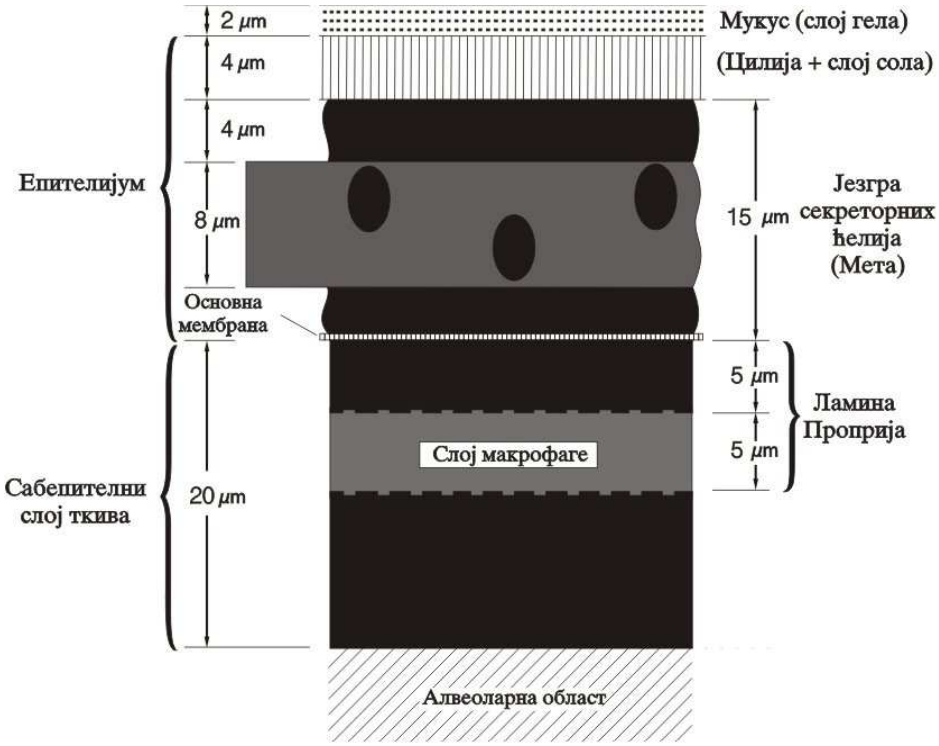
просечна дебљина епителијума (без цилије), 15 μm;

просечна дубина језгра ћелија ризика, (4-12) μm.

На слици 2.6. је приказан упрошћен модел пресека кроз зид бб региона.

2.1.4 Алвеоларни регион (АИ)

У ИЦРП66 је описан овај регион на страницама 18,19. Овај регион обухвата од 16-26 генерације, тј. респираторне бронхиоле и алвеоларне канале. Такође укључује лимфатична ткива и лимфне судове, као и бронхијалне лимфне чвориће. Главна функција овог региона је размена гасова, мада су и остале битне, на пример ендокрина функција и сл. Депоновање се врши седиментацијом и дифузијом. Терминалне бронхиоле се гранају у респираторне, а оне се даље гранају у алвеолне канале. Ти ваздушни путеви су окупирани алвеолама. Измена гасова је у алвеолним кесицама које су на крају затворене групом алвеола. Респираторне бронхиоле, заједно саалвеолним каналима и кесицама су транзитна зона између система за провођење ваздуха и алвеола, а то је у ствари регион измене гасова у плућима.



Слика 2.6. Пресек кроз зид бронхиоле

2.2 Модел депозиције (ИЦРП66)

Овај модел процењује регионалну депозицију (проценат наталожене активности у неком региону у односу на удахнуту активност) за широк опсег величина честица, и обрађен је у ИЦРП66, на стр. 36-54. Честице су у опсегу од атомских димензија, око 0.0005 μm у пречнику до аеросола око 100 μm. Модел депозиције може да се примени на субјекте различите грађе, година, пола, етничких карактеристика узимајући у обзир ниво физичког напора.

Од модела депозиције се очекује да процени износ удахнутог материјала који улази у сваки од региона и да регионалну депозицију. Депозиција аеросола се одвија преко следећих механизама: гравитационо таложење, инерцијални судари и Браунова дифузија.

Сваки регион респираторног трака у овом моделу представља филтер који смањује концентрацију аеросола. Сви региони дејствују као низ филтера (сл. 2.7). Сваки од филтера има карактеристичне параметре: запремину, $в_j$ и укупну ефикасност уклањања честица из ваздуха, n_j.

Са V_T је означена тидална запремина, а са ϕ_j део запремине тидалног ваздуха који доспе у j-ти филтер. Онда је:

$$\phi_j = 1, \text{ ako je } j = 0$$

$$\phi_j = 1 - \frac{1}{V_T}\sum_{jj=0}^{j-1} v_{jj}, \qquad (2.1)$$

$$\text{ako je } 1 \le j \le (N+1)/2$$

где је: N – број филтера

V_{jj} – запремина претходног филтра jj.

При удисању део ваздуха се задржава у сваком филтеру. При издисању, запремина ваздуха који се враћа кроз сваки филтер је једнака запремини која прође кроз филтер при удисању. Због тога је запреминска фракција ϕ дата као:

$$\phi_j = \phi_{N-j+1}, \quad \text{за } j = (N+3)/2, N \qquad (2.2)$$

У овом систему излаз j-тог филтера представља улаз (j+1) филтера. Филтрациона ефикасност n_j, j-тог филтера се дефинише као фракција честица које улазе у филтер и у њему се депонују:

$$n_j = 1 - I_j + 1/I_j \qquad (2.3)$$

Тако се добија део честица наталожен у j-том филтеру у односу на унети број честица, DE_j:

$$DE_j = n_j \phi_j \prod_{jj=0}^{j-1} \left(1 - \eta_{jj}\right) \qquad (2.4)$$

На слици 2.7. иницијални филтер је означен као нулти зато што представља потенцијални губитак чесица при њиховом улазу у респираторни тракт, тј. пре изласка из носа или уста. Депозициона ефикасност, η_0 овог имагинарног филтра одговара тзв. инхалабилности. Овај филтер нема запремину, тј. $V_0 = 0$.

Слика 2.7. Низ филтера који представљају модел депозиције

Унета активност, I_0, за време t, се рачуна:

$$I_0 = C_A \cdot t \cdot B, \tag{2.5}$$

где је: C_A – концентрација активности у ваздуху (Bq/m^3)

B – индивидуална брзина удисања (m^3/h)

Депозициона ефикасност сваког филтера респираторног тракта се представља као сума две компоненте: аеродинамичка, η_{ae} која је условљена сударном и гравитационом депозицијом; термодинамичка, η_{ta} за депозицију дифузијом услед Брауновог кретања. Комбинована депозициона ефикасност региона и је :

$$\eta_i = \left(\eta_{ae}^2 + \eta_{ta}^2\right)^{1/2} \tag{2.6}$$

Компоненте депозиције услед аеродинамичких процеса се представљају честичним аеродинамичним дијаметром d_{ae} (у μm), а термодинамичко кретање се представља дифузионим коефицијентом D (у cm^2/s).

У тораксним регионима, депозиционе ефикасности зависе експлицитно од просечног транзитног времена удахнутог и издахнутог ваздуха кроз сваки регион. Транзитна времена, t_B, $t_б$, t_A, за ББ, бб тј. АИ регион су:

$$t_B = \frac{V_D(BB)}{\dot{V}} \cdot \left(1 + \frac{0{,}5V_T}{FRC}\right), \tag{2.7}$$

$$t_B = \frac{V_D(bb)}{\dot{V}} \cdot \left(1 + \frac{0{,}5V_T}{FRC}\right), \tag{2.8}$$

$$t_A = \frac{V_T - V_D(ET) - \left[V_D(BB) + V_D(bb)\right]\left(1 + \frac{V_T}{FRC}\right)}{\dot{V}} \tag{2.9}$$

где је: $\dot{V}$ – укупна брзина запреминског протока ваздуха који вентилира плућа

Табеле 2.2 и 2.3 представљају сумиране формуле и њихове параметарске вредности за депозицију аеросола у респираторном тракту. Ове формуле представљају укупну ефикасност депозиције за сваки регион респираторног тракта, укључујући удисање и издисање.

Табела 2.2. Параметри алгебарског модела депозиције удисања и издисања кроз нос

Faza	Filter	Region	Regionalna depoziciona efikasnost, η_i						Zapreminska Frakcija $\phi_j^{a,b}$
			Aerodinamička			Termodinamička			
			$\eta_{ae}=1-\exp(-aR^p)$			$\eta_{th}=1-\exp(-aR^p)$			
			a	R	p	a	R	p	
udisanje	1	ET_1^c	$3\cdot 10^{-4}$	$d_{ae}^2 \dot{V} SF_t^3$	1	18	$D(\ddot{V}_a SF_t)^{-1/4}$	½	1
	2	ET_2^d	$5{,}5\cdot 10^{-5}$	$d_{ae}^2 \dot{V} SF_t^3$	1,17	15,1	$D(\ddot{V}_a SF_t)^{-1/4}$	0,538	1
	3	BB	$4{,}08\cdot 10^{-6}$	$d_{ae}^2 \dot{V} SF_t^{2,3}$	1,152	$22{,}02\cdot SF_t^{1,24}\psi_{th}^e$	Dt_B	0,6391	$1-\frac{V_o(ET)}{V_T}$
	4	Bb	0,1147	$(0{,}056+t_b^{1,5})\cdot d_{ae}^{tb^{1,5}}$	1,173	$-76{,}8+167SF_b^{0,65}$	Dt_b	0,5676	$1-\frac{[V_D(ET)+V_D'(BB)]}{V_T}$
izdisanje	5	AI	$146SF_A^{0,98}$	$d_{ae}^2 t_A$	0,6495	$170+103\cdot SF_A^{2,13}$	Dt_A	0,6101	$1-\frac{[V_D(ET)+V_D'(BB)+V_D'(bb)]}{V_T}$
	6	Bb	0,1147	$(0{,}056+t_b^{1,5})\cdot d_{ae}^{tb^{1,5}}$	1,173	$-76{,}8+167SF_b^{0,65}$	Dt_b	0,5676	$1-\frac{[V_D(ET)+V_D'(BB)]}{V_T}$
	7	BB	$2{,}04\cdot 10^{-6}$	$d_{ae}^2 \dot{V} SF2_t^{2,3}$	1,152	$22{,}02SF_t^{1,24}\cdot\psi_{th}$	Dt_B	0,6391	$1-\frac{V_D(ET)}{V_T}$
	8	ET_2^d	$5{,}5\cdot 10^{-5}$	$d_{ae}^2 \dot{V} SF_t^3$	1,17	15,1	$D(\ddot{V}_a SF_t)^{-1/4}$	0,538	1
	9	ET_1^c	$3.3\cdot 10^{-4}$	$d_{ae}^2 \dot{V} SF_t^3$	1	18	$D(\ddot{V}_a SF_t)^{-1/4}$	1/2	1

Табела 2.3. Параметри алгебарског модела депозиције удисања и издисања кроз уста

Faza	Filter	Region	Regionalna depoziciona efikasnost, η_i						Zapreminska Frakcija $\phi_j^{a,b}$
			Aerodinamička			Termodinamička			
			$\eta_{ae}=1-\exp(-aR^p)$			$\eta_{th}=1-\exp(-aR^p)$			
			a	R	p	a	R	p	
udisanje	1	ET_2^c	$1{,}1\cdot 10^{-4}$	$d_{ae}^2(\dot{V}SF_t^3)^{0,6}(V_TSF_t^2)^{-0,2}$	1,4	9	$D(\dot{V}_aSF_t)^{-1/4}$	½	1
	2	BB	$4{,}08\cdot 10^{-6}$	$d_{ae}^2\dot{V}SF_t^{2,3}$	1,152	$22{,}02\cdot SF_t^{1,24}\psi_{th}^d$	Dt_B	0,6391	$1-\frac{V_o(ET)}{V_T}$
	3	bb	0,1147	$(0{,}056+t_b^{1,5})\cdot d_{ae}^{tb^{0.5}}$	1,173	$-76{,}8+167SF_b^{0,65}$	Dt_b	0,5676	$1-\frac{[V_D(ET)+V_D'(BB)]}{V_T}$
	4	AI	$146SF_A^{0,98}$	$d_{ae}^2t_A$	0,6495	$170+103\cdot SF_A^{2,13}$	Dt_A	0,6101	$1-\frac{[V_D(ET)+V_D'(BB)+V_D'(bb)]}{V_T}$
izdisanje	5	BB	0,1147	$(0{,}056+t_b^{1,5})\cdot d_{ae}^{tb^{1.5}}$	1,173	$-76{,}8+167SF_b^{0,65}$	Dt_b	0,5676	$1-\frac{[V_D(ET)+V_D'(BB)]}{V_T}$
	6	BB	$2{,}04\cdot 10^{-6}$	$d_{ae}^2\ddot{V}SF_t^{2,3}$	1,152	$22{,}02SF_t^{1,24}\cdot\psi_{th}$	Dt_B	0,6391	$1-\frac{V_D(ET)}{V_T}$
	7	ET_2^c	$1{,}1\cdot 10^{-4}$	$d_{ae}^2(\dot{V}SF_t^3)^{0,6}(V_TSF_t^2)^{-0,2}$	1,4	9	9	1/2	1

3 МИКРОДОЗИМЕТРИЈА

Микродозиметрија је систем концепта, физичких величина и њихових мерења чији је циљ проучавање стохастичке природе апсорпције јонизујућег зрачења у материји. Најзначајнију примену микродозиметрија има у радиобиологији где пружа увид у развој разних процеса који могу да имају фаталан исход.

Микродозиметрију је засновао H.H. Rossi са својим колегама после другог светског рата. Прва формулација микродозиметрије је заснована на концепту елементарне запремине, која представља регион специфичних димензија, у којем је апсорбована енергија јонизујућег зрачења разматрана без обзира на микроскопску расподелу унутар ње. Овакав приступ представља регионалну микродозиметрију и привлачи највише пажње, јер користи величине које се односе на радијационе ефекте, а које је могуће прецизно мерити [59]. H. Rossi је засновао микродозиметрију као грану експерименталну грану дозиметрије, а теоријске симулације су касније ступиле на сцену.

Друга формулација микродозиметрије је структурна микродозиметрија, коју је први описао Kellerer [60]. Структурна микродозиметрија даје детаљан опис трансфера енергије у материји у узорку реда величине микрометра и пруочава повезаност оваквих узорака са структурним особинама осетљивих слојева у озраченој материји. Развијене су многе теоријске симулације апсорпције енергије у оквиру таквог приступа.

Микродозиметријска рачунања се обично врше за тела сферног облика димензија реда микрометра, и она представљају једро ћелија.

3.1 Трансфер енергије јонизијућег зрачења

Јонизација атома подразумева откидање једног или више електрона из омотача атома, који представља мету, услед судара са пројектилом. Енергија потребна за јонизацију атома зависи од врсте елемента чији је атом и од места електрона у атому који се избија. Избијен електрон може да има довољно велику енергију да врши даљу јонизацију. То је секундарна јонизација.

Физичка, хемијска и биолошка ефикасност јонизујућег зрачења потиче од чињенице да појединачне интеракције могу да доведу до важних промена у озраченом материјалу. Интеракције јонизујућег зрачења и материје се дешавају у тачкама трансфера

без обзира на квантно-механичке неодређености. Неопходно је разликовати утрошену енергију у тачки трансфера од депоноване или апсорбоване енергије.

Апсорбована енергија у тачки трансфера је предата енергија, ε_i, и одређена је на следећи начин:

$$\varepsilon_i=E_{in}-E_{out}+Q, \tag{3.1}$$

где је: E_{in}-енергија јонизујуће честице која је стигла у тачку трансфера,

E_{out}-сума енергија јонизујућих честица које су напустиле тачку,

Q-енергија промене масе мировања.

Минумум енергије, који је потребан за разматрану промену, означава се са ω. Трансфер енергије веће од ω назива се значајна енергија депозиције у значајној тачки трансфера. Значајна тачка трансфера постаје релевантна ако дође до промене. Када највећи трансфер није значајан онда нема ни релевантних тачака, а честице преко којих се вршио трансфер су нејонизоване и њихова енергија се разматра као локално апсорбована.

Просечан број релевантних тачака трансфера, N_R, дат је следећом релацијом:

$$N_R = \int_{\varpi}^{\varepsilon_{i,\max}} N(\varepsilon_i)p(\varepsilon_i)d\varepsilon\,, \tag{3.2}$$

где је: $N(\varepsilon_i)d\varepsilon_i$-број тачака трансфера у интервалу $d\varepsilon_i$,

$p(\varepsilon_i)$-вероватноћа појаве да се промена деси услед депозиције енергије ε_i.

Вероватноћа појаве да промене дају радијациони ефекат зависи од броја релевантних тачака трансфера, које су у просеку пропорционалне апсорбованој дози. Вероватноћа појаве ефекта зависи од локације релевантих тачака трансфера, а када до ефекта дође, услед више промена, онда зависи од њиховог геометријског распореда. Упоредо са развојем теоријске микродозиметрије развијала се и експериментална дозиметрија.

3.2 Основне микродозиметријске величине

Дискретност материје и зрачења доводи до флуктуација у процесима интеракције зрачења и материје. У случају јонизујућег зрачења статистичке флуктуације су важне и могу бити главни узрок неодређености радијационог ефекта. Постоји известан паралелизам између физичких величина у дозиметрији и микродозиметрији. Парови таквих величина имају исте физичке димензије. На пример, број распада је стохастичка величина, а активност која је средња вредност броја распада у јединици времена, није. Нуклеарни распад је само један од многих случајних процеса у радијационој физици. У дозиметрији се обично ради са просечним или очекиваним вредностима величина [60]. Тако је могуће извести очекивану вредност апсорбоване енергије по јединици масе у тачки посматраног објекта што представља апсорбовану дозу D, а што је већ опширније дефинисано у глави 1. За разлику од дозиметријских величина, које представљају усредњене вредности, микродозиметријске величине су дефинисане као стохастичке, и као такве имају своје расподеле.

Најзначајнија микродозиметријска величина, која је паралелна апсорбованој дози, је ***специфична енергија***, *z,* и дефинисана је као:

$$z = \frac{\varepsilon}{\rho V} = \frac{\varepsilon}{m}, \tag{3.3}$$

где је: ρ-густина,

V-запремина,

ε-апсорбована енергија.

Специфична енергија се односи на коначан део простора. Јединица за специфичну енергију је такође Грај (Gy).

Најзначајнија разлика између апсорбоване дозе и специфичне енергије је у томе што се у дефиницији апсорбоване дозе користи средња вредност енергије апсорбоване у елементу запремине, а у дефиниције специфичне енергије не.

Специфична енергија може да се повеже са биолошким или неким другим ефектом користећи њену расподелу и преко ***вероватноћу ефекта*** η(z). На пример, вероватноћа појаве да је ћелија оштећена при дози D је η(D), и одређује се на следећи начин:

$$\eta(D) = \int_0^\infty \eta(z) f(z; D) dz \tag{3.4}$$

где је: f (z;D)-расподела вероватноће,

η(z) је вероватноћа појаве оштећења при специфичној енергији z.

У специјалном случају када је η(z) пропорционално са z, добија се:

$$\eta(D) = K\int_0^{\infty} zf(z;D)dz = K\bar{z} = KD \tag{3.5}$$

где је: K-константа пропорционалности.

Друга микродозиметријска величина сличног значаја као и специфична енергија, је ***линеарна енергија,*** y, дефинисана као:

$$y = \frac{\varepsilon}{\bar{l}} \tag{3.6}$$

где је: ε-апсорбована енергија у некој запремини,

$\bar{l}$ -средњи пут који честица пређе у датом елементу запремине.

Јединица је J/m. Дозиметријска величина паралелна линеарној енергији је зауставна моћ, или линеарно пренета енергија ЛЕТ.

Фреквенција догађаја, Φ^*, је дата релацијом:

$$\Phi^* = 1/z_F \tag{3.7}$$

и представља просечан број микродозиметријских догађаја по јединици дозе.

Ограничен губитак енергије, (restricted energy loss), L_Δ:

$$L_\Delta = \left(\frac{dE}{dx}\right)_\Delta \tag{3.8}$$

представља енергију коју наелектрисана честица губи у сударима са електронома на путу dx, при чему се догађаји са пренетом емергијом изнад границе Δ не урачунавају.

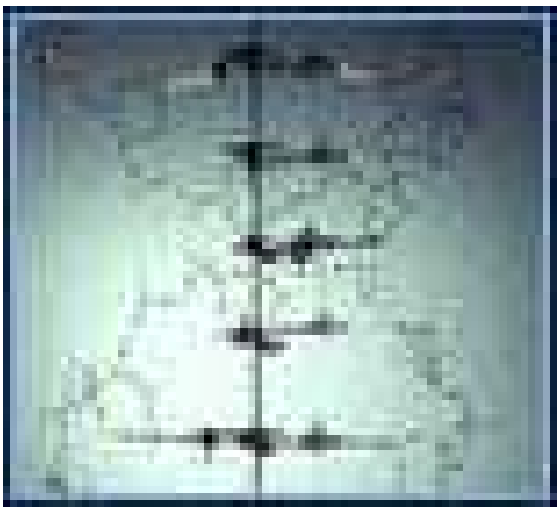
3.3 Нанодозиметрија

На просторној скали микродозиметрије постоје извесна ограничења (слика 3.1). Најочигледније је ограничење запремине озраченог материјала у којој се специфична енергија знатно разликује од просечне апсорбоване дозе. Нанодозиметрија је, логичан, даљи развој микродозиметрије, коју је засновао H.H. Rossi са својим колегама пре много година. Многи концепти који су развијени у микродозиметрији су применљиви и у нанодозиметрији. Један од њих је концепт елементарне запремине, који представља геометријски добро дефинисан регион у коме је енергија апсорбована или у којима се прочавају трансфери енергије. Експериментална микродозиметрија, је услед техничких ограничења, у то време, развијена за области димензија реда микрометра. Направљени су гасни бројачи који симулирају одговор микроелемента; такви уређаји су названи росијеви бројачи. Експериментална нанодозиметрија се фокусира на цилиндричне регионе димензија реда нанометра. Они представљају кратке сегменте ДНК који се симулирају цилиндричним регионима димензија реда нанометра.

Слика 3.1. Приказ области примене дозиметрије

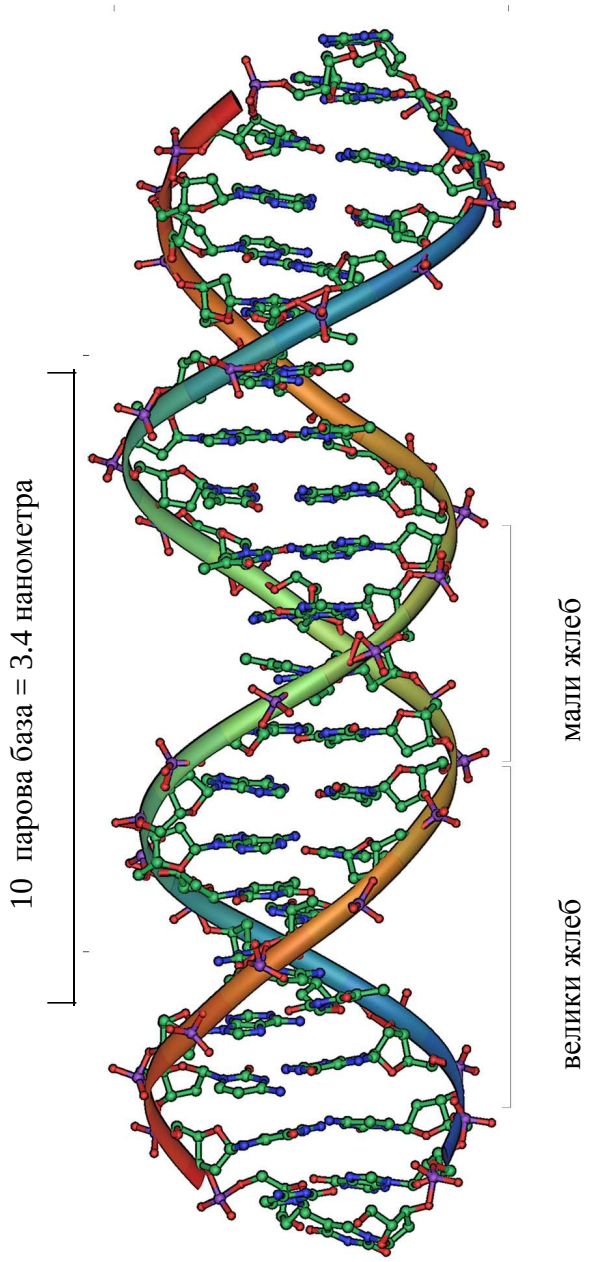
Дезоксирибонуклеинска киселина (скраћено ДНК) је нуклеинска киселина која садржи упутства (шифру) за развој и правилно функционисање свих живих организама. Код свих организама наследна информација је записана у редоследу нуклеотида у молекулу ДНК, са изузетком неких вируса чија је наследна информација записана у молекулу РНК. Улоге молекула ДНК су синтеза протеина, способност повременог мењања (мутација) и способност да самог себе ствара (ауторепродукција). ДНК сегмент који садржи упуства се назива ген. Код еукариотских организама, ДНК се налази у једру (*нуцлеус*) ћелије. У прокариотима (бактерије и модрозелене алге) ДНК се налази у цитоплазми ћелије. ДНК молекул, посредством протеина, чију синтезу детерминише,

остварује своју функцију у ћелији, а самим тим и на нивоу организма. Структуру молекула ДНК први су предложили Watson и Crick 1953. године, и по овом моделу молекул ДНК се састоји од два ланца комплементарне грађе који су спирално увијени један око другог а који су међусобно повезани водоничним везама (слика 3.2,3). У хромозомима, хроматински протеини, хистони, организују ДНК на тај начин да молекул постаје веома компактан и може да стане у једро ћелије, које је на хиљаде пута мање од ДНК молекула. ДНК је дугачак полимер састављен од мањих јединица које се називају нуклеотиди. Нуклеотиди, међусобно повезани фосфодиестарским везама, чине скелет ДНК молекула који је саграђен од пентозног шећера дезоксирибозе и фосфатних група. Нуклеотид садржи и једну од четири азотних база, а редослед од три базе је генетичка шифра (код) која кодира одредјену амнинокиселину. Једна од битних функција ДНК молекула је пренос информација за редоследа амино киселина, а које су градивне компоненте протеина [61].



Слика 3.2. Молекул ДНК

http://www.pbs.org/wnet/DNK/epizode1/index.html



Слика 3.3. Молекул ДНК

3.3.1 Нанодозиметријски концепт елементарне запремине

Оригинални концепт у микродозиметрији се односио на депозицију или на број трансфера енергије у запреминама одређених микрометарских димензија. Износ депоноване енергије је био представљен линеарним трансфером енергије (ЛЕТ) примарне честице. Како ЛЕТ може да окарактерише само средњу вредност депоноване енергије у датој запремини, недостајала је информација о стохастичкој расподели догађаја депоновања енергије.

Релевантне области, у нанодозиметрији, су цилиндри дијаметра основе 2-4 nm и 16 nm дужине, који одговарају кратким сегментима ДНК од око 50 основних парова који су окружени слојем воде. Да би се такви услови што реалније симулирали потребно је разматрати релативно велику запремину у којој се одвија јонизација и у којој је смештена осетљива област.

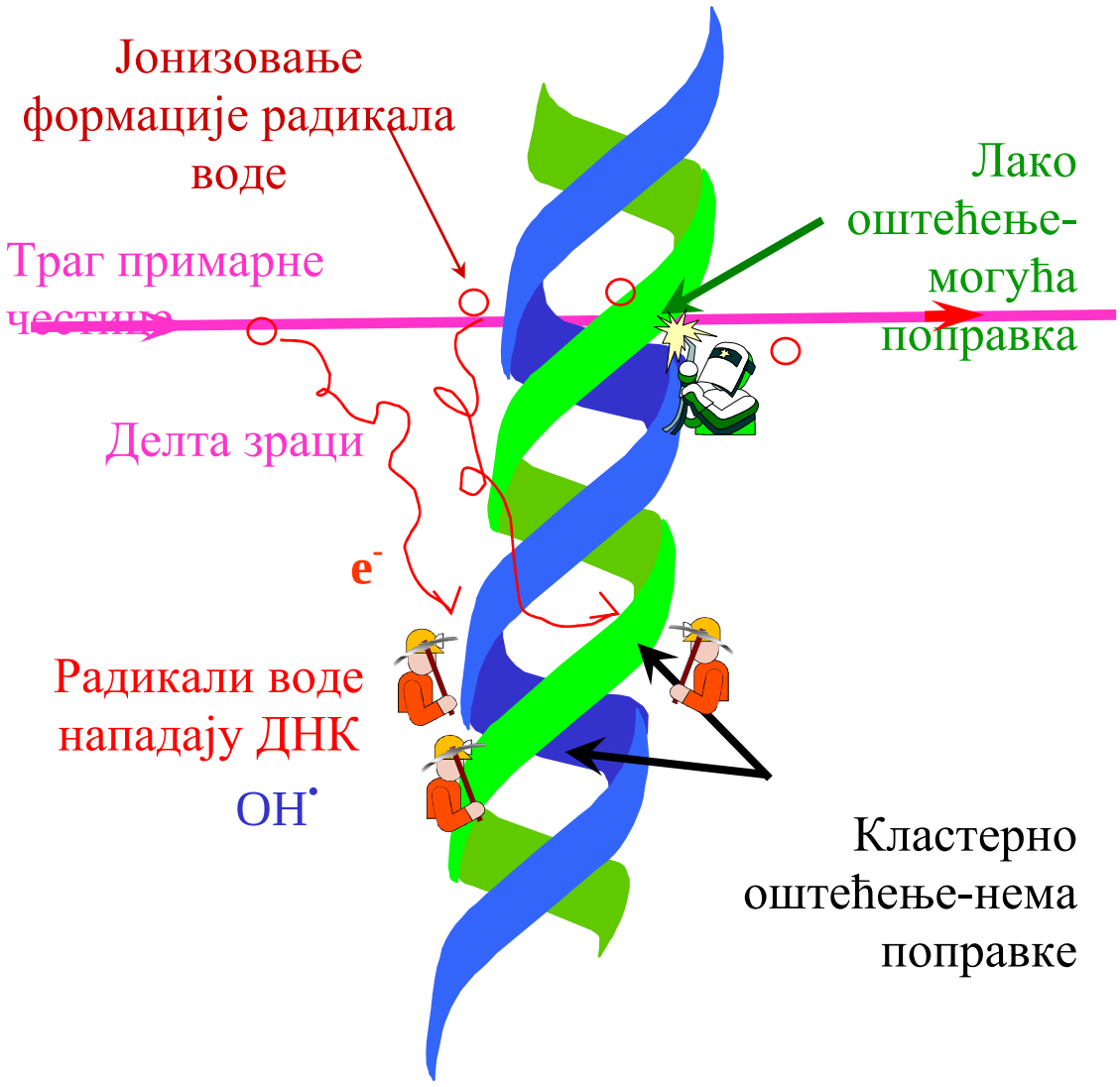
Постоје две врсте интеракције зрачења са ДНК: директни и индиректни. Директна интеракција се односи на случај када је енергија зрачења директно апсорбована ДНК молекулом и изазвала оштећење (мутацију). Индиректна интеракција је случај при коме је енергија зрачења, апсорбована молекулима воде и при томе се производе слободни радикали који онда дифундују и реагују са ДНК. Јонизационо зрачење може на различите начине да оштети молекул ДНК, као што је кидање једног ланца двоструко увијеног хеликса (СТБ-single strand break), кидање оба ланца двоструко увијеног хеликса (ДСБ-double strand break) и нарушавање репарационих механизама [62]. Приликом проучавања радиобиолошких ефеката највећа пажња је усмерена на ДСБ као критичном оштећењу. Биолошке последице јонизујућег зрачења су одређене кластеровањем дејства зрачења [63].

Кидање једноструког низа се лако репарира али кидање двоструког низа може да проузрокује кидање хромозома што доводи до штетних ефеката у ћелијама, укључујући и смртност (слика 3.4).

3.3.2 Механизми поправке ДСБ-а

Постоје два типа ћелијског механизма за поправку ДСБ-а: хомологна рекомбинација и нехомологна рекомбинација. Хомологна рекомбинација захтева неоштећени ДНК ланац, као учесника у поправци. Нехомологна поправка је проста рекомбинација повезивањем пукотина, али са пуно грешака и вероватним премутагеним

оштећењима у ДНК људске ћелије. Нехомологна рекомбинација је без обзира на грешке главни начин поправке ДСБ-а код ћелија сисара. Време за које се изврши нехомологна рекомбинација се описује као двофазно и полу време две фазе зависи од врсте ћелија. Брза фаза има просечно трајање од 5-30 мин, а спора од 1-3 часа и не зависи од ЛЕТ. Већина ДСБ-а се поново везује у првој фази. Део ДСБ-а који је повезан у спорој фази и део ДСБ-а који нису повезани у току 20-24 часа расте са порастом ЛЕТ [64]. Са порастом ЛЕТ опада износ коректно повезаних делова. Како величина и број оштећења ДСБ-а расте, механизам нехомологне рекомбинације постаје све више инхибиран [65].



Слика 3.4. Оштећење ДНК услед зрачења

3.3.3 Механизми смрти ћелије услед зрачења

Постоје три механизма смрти ћелије: некроза, апоптоза и митотичка смрт. Прва два механизма директно доводе до распадања ћелије.

Некроза је акутна патолошка смрт ћелије. Потиче од повреде ћелије, недостатка кисеоника или есенцијалних метаболита, а карактерише је тенденција ка отицању ћелије и њеном лизирању. На такав начин садржај ћелије доспева у међућелијски простор. На нивоу ткива, некроза је обично праћена упалним процесима.

Апоптоза је позната и под називом „програмирана“ смрт ћелије. Карактерише је стереотипни редослед морфолошких догађаја. У то је укључено смањивање једра и цитоплазме, које је праћено фрагментацијом и фагоцитозом ових фрагмената од суседних ћелија или макрофага. Као тип смрти ћелије изазаване зрачењем, апоптоза зависи од врсте ћелије.

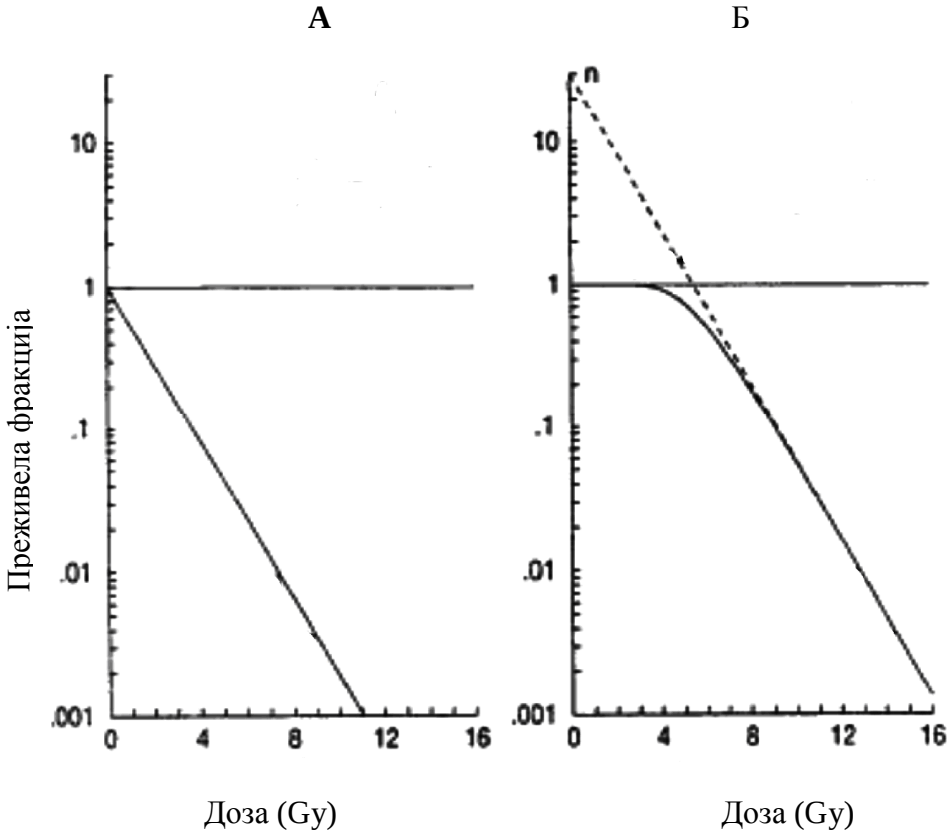
Митотичка смрт се третира као „репродуктивна“ смрт ћелије. У овом случају, тело ћелије остаје нетакнуто услед дејства зрачења и може да синтетише протеине или да удваја ДНК или може чак да прође кроз једну или две митозе; посто нема могућност бесконачног дељења. Митотичка смрт ћелије је најрелевантнији механизам за студије ин виво. Фрагменти хромозома се могу сјединити погрешно или могу бити изгубљени, и тако дати измењену информацију у току дељења ћелије. Тачкасте мутације, као и хромозомске аберације су последица митотичке смрти и штетне су по способност ћелије за дељење, а потомство показује абнормалности.

3.3.4 Модели преживљавања ћелије

Један од првих модела преживљавања ћелије је предложио Lea 1949. године [66]. Тај модел је познат под називом таргет (мета) теорија убијања ћелије. Прва верзија таргет теорије је ДНК мета-један погодак, тј. претпоставља се да ће један погодак у једну мету изазвати смрт ћелије, што је представљено кривом преживљавања на слици 3.5.А. Крива је експоненцијална, и права је линија у семилогаритамском графику преживеле фракције по дози.

Оваква права линија преживљавања може бити уочена при инактивацији вируса и бактерија. За већину врста ћелија сисара једино одговара описивању веома осетљивих људских ћелија или дејство зрачења са веома великим ЛЕТ. Уопштенија верзија таргет теорије је такозвана мулти таргет-један погодак инактивација. У овој теорији узима се да

постоји више осетљивих мета у ћелији: један погадак зрачења сваке од n осетљивих мета може да узрокује смрт ћелије. Крива преживљавања, према овој теорији, је представљена на слици 3.5.Б.



Слика 3. 5. Два уобичајена типа таргет теорије.

А: сингл-таргет инактивација

Б: мулти-таргет инактивација

3.4 Биолошки ефекти зрачења

Нанодозиметрија је вид мерења дејства јонизујућег зрачења у узорку, на молекуларном нивоу. Упоредо са развојем теоријске микродозиметрије развијала се и експериментална микродозиметрија. Конструисан је већи број микродозиметара који имају широку примену, од којих су најпознатији Роси-јеви бројачи. Роси-јев пропорционални бројач је заснован на принципу рада гасних бројача. У облику је сферне коморе са зидовима који су еквивалентни ткиву и која је испуњена гасом који је, такође, еквивалентан ткиву. Његова сврха је да мери дозу и или дозу која одговара

малим запреминама ткива човека. Гама зраци или неутрони интерагују са зидовима коморе при чему избијају наелектрисане честице кроз ткиву еквивалентан гас, који испуњава комору. Величина пулса рефлектује јонизацију произведену у гасу при проласку честица. Величина пулса рефлектује и апсорбовану дозу у гасу по честици.

Теоријска и експериментална нанодозиметрија су, због техничких ограничења, још увек у повоју али су предмет проучавања широм света [68-76]. Експериментална нанодозиметрија је заснована на материјалима у чврстом стању.

Разматрање оштећења ДНК, у оквиру нанодозиметрије, даје могућност једноставнијих биолошких описа оштећења услед јонизујућег зрачења, дефинисање биолошких тежинских фактора за планирање тарапија зрачењем и за радиолошку заштиту од разних зрачења са великим ЛЕТ. То омогућава превазилажење проблема у оквиру релативне биолошке ефикасности (RBE) која се дефинише као:

$$RBE(S) = \frac{D_L}{D_H} \quad , \tag{3.9}$$

где је: D_L-апсорбована доза референтног зрачења L,

D_H-апсорбована доза зрачења H, која изазива исти ефекат зрачења као и доза D_L.

Разлике у биолошкој ефикасности разних врста зрачења потичу од разлика у просторној расподели енергије апсорбоване у осетљивом региону ћелија.

Биолошки ефекти зрачења могу се поделити у две опште категорије:

a) нестохостичке ефекте,
b) стохастичке ефекте.

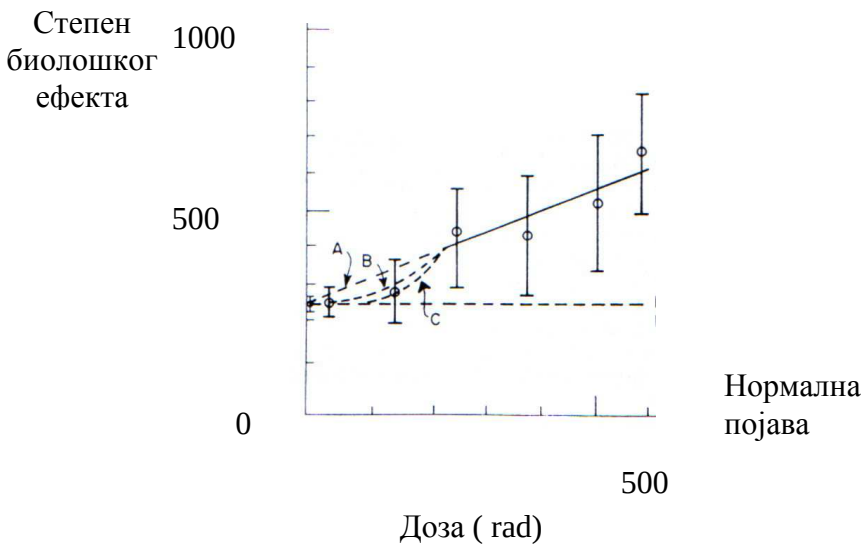
Нестохастички ефекти се могу описати са три карактеристике: праг дозе (минимална доза испод које се ефекат не појављује, а изнад које се обавезно јавља), величина ефекта расте са порастом дозе изнад прага, постоји јасна каузална веза између штетног ефекта и опаженог ефекта (крива доза-ефекат). Стохастички ефекти се догађају на случајан начин. То су на пример ефекти канцера и генетски ефекти. Поменути ефекти се догађају и у неозраченој популацији тако да се не може успоставити јасна каузална веза између озрачивања и ефекта. Код ових ефеката са дозом расте вероватноћа појаве појаве ефекта, а не расте јачина ефекта и сматра се да нема прага дозе. Стохастички ефекти зрачења су демонстрирани на људима и другим живим организмима само на релативно високим дозама, када опажени ефекат не мора да потиче од статистичке флуктуације нормалног нивоа појаве. На нижим дозама није познато да ли постоји праг за изазивање таквих ефеката. Обично се претпоставља да било који износ зрачења носи неки ризик.

Ћелија је основна градивна и функционална јединица живих организама, тако да је интеракција јонизујућих зрачења са живом материјом у ствари интеракција са структурама и молекулима у ћелији. Биолошки ефекат јонизујућег зрачења зависи од апсорбоване енергије и типа зрачења, али и од типа и броја ћелија које су изложене зрачењу. Људски организам чини велики број ћелија од којих свака за себе представља високо организовани и активни систем. Последице дејства зрачења на ћелију су следеће: зрачење пролази кроз ћелију без изазивања оштећења; зрачење оштећује поједине компоненте ћелије, али се ћелија опоравља; зрачење оштећује поједине компоненте ћелије, али ћелија наставља да се репродукује иако је оштећена; зрачење доводи до смрти ћелије.

Радијациона оштећења у ћелији могу настати директним дејством зрачења на одређене „критичне мете” у ћелији или индиректним дејством слободних радикала насталих зрачењем, при чему се не искључује истовремена појава оба дејства. Директан ефекат зрачења је доминантан при дејству честица које имају велику енергију. Директно оштећење специфичне мете у ћелији може довести до различитих промена у ћелији, па и смрти ћелије. Вероватноћа појаве смрти ћелије одређена је вероватноћом преноса енергије зрачења на одговарајућу мету. Индиректно дејство је засновано на рачун физичко-хемијских реакција, па је и вероватноћа појаве смтри ћелије објашњена вероватноћом настајања одговарајућих физичко-хемијских процеса погоршања. Дејством зрачења на ћелију настају слободни радикали који дифузијом могу да допру до критичне мете и оштете је. При томе долази до поступне деградације макромолекула ћелије, њено оштећење променом функције, а некад исмрт. Ћелије и организам се од штетног деловања слободних радикала штите ензимима антиоксидационог система. Оштећења при индиректном дејству настају као последица поремећаја равнотеже између стварања слободних радикала и антиоксидационе функције. Индиректни ефекти су главни носиоци биолошког одговора на зрачење честицама које имају малу енергију. Најбољи представник индиректних ефеката јонизујућег зрачења је бајстандер ефекат који се односи на ефекте у ћелијама које нису директно погођене. Бајстандер ефекат је феномен у оквиру којег неозрачне ћелије осете постојање зрачења, услед сигнала који приме од суседних озрачених ћелија. У овом раду је представљен утицај овог ефекта при озрачивану осетљивих ћелија плућа човека, што је детаљно представљено у петој глави.

3.4.1 Релација доза-ефекат

Биолошки ефекти зрачења се могу квантитативно описати у облику везе доза-одговор, тј. појава, или јачина посматраног ефекта се изражава у функцији од дозе. Релација се обично представља цртањем криве доза-ефекат (слика 3.6). На ординати се даје степен биолошког ефекта који се посматра, а доза је дата на абсциси. Може да се односи и на појединце и на популације. На нултој дози постоји одређени природни, или спонтани ниво појаве, који је познат и код неозрачене популације. Често је број особа озрачених високим дозама релативно мали тако да је неодређеност велика. Постоји пораст појаве са дозом, али нема једнозначне криве која би описивала податке. На слици је приказана непрекидна линија, која је конструисана линеарном интерполацијом, на такав начин да сече ординату на нивоу нормалне појаве [67]. Криве А и Б показују да увек има појаве ефекта који потичу од зрачења, без обзира на дозу. Дискутабилне су појаве услед ниских доза јер постоје и разматрања у којима се сматра да само одређена доза изазива одређени ефекат, тј. да постоји праг дозе, а на слици 3.6 је представљено екстраполацијом преко криве Ц.



Слика 3. 6. Крива доза-ефекат.

Зависност броја канцера у 100 000 животиња по години од дозе

4 ГЕОМЕТРИЈСКИ МОДЕЛ БИФУРКАЦИОНЕ ОБЛАСТИ ЗА СИМЕТРИЧНО И АСИМЕТРИЧНО ГРАНАЊЕ

У принципу је немогуће је поделити један цилиндар на два, а да при томе не дође до неког поремећаја.. Област где се један цилиндар грана на два, или где се два цилиндра спајају у један назива се бифуркациона област. У овој глави је дат аналитички тродимензионални опис ове области.

Овај проблем је битан за многе техничке и научне примене у којима постоји проток флуида са суспендованим честицама. Депозиција је већа на местима бифуркације. Проблем од значаја за овај рад је повећана депозиција аеросола у бифуркационој области ваздушних путева људских плућа. Ово повећање депозиције је изазвало велику пажњу, јер је показано да се плућни канцер појављује на местима бифуркације. Истраживачки приступ овом проблему је обично заснован на компјутерској симулацији динамике флуида, где се бифуркациона област описује мрежом коначних елемената. Познати и широм света коришћени компјутерски софтвери, као што су ЦФД (computer fluid dinamics) или ЦФХ (верзија ЦФД) аутоматски формирају такве мреже, без великог учешћа корисника. Питање је колико такве мреже заиста представљају реалне бифуркационе области у људским плућима [77-81]. Мреже формиране овим софтверима су увек глатке, а познато је да бифуркација цеви трахеобронхијалног стабле није глатка.

Аналитички модел бифуркационе области је потребан ради Монте Карло симулација које ће касније бити приказане у Глави 5.

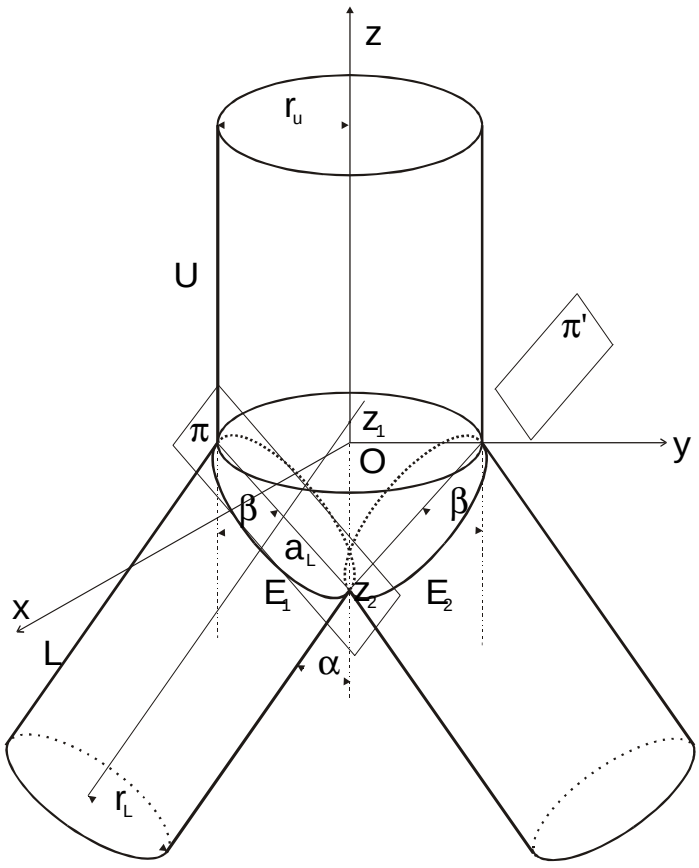
4.1 Симетрично гранање

Модел симетричног гранања је развијен у овом поглављу и дат је на слици 4.1. Есенција овог поглавља је публикована у раду у часопису *International Journal of Radiation Biology* под насловом *„Absorbed fraction of radon progeny in human bronchial airways with bifurcation geometry“* [83]. Централни цилиндар је означен са U и грана се на два, L (леви) и D (десни) цилиндар. Како је реч о симетричном гранању разматраће се однос централног, U и левог, L, цилиндра [82-83]. У људским плућима већина гранања је

симетрична. Само првих неколико генерација показује асиметрично гранање. Последње генерације карактеришe вишетомно гранање, где се једна цев грана у више од две.

Ознаке на слици 4.1. су следеће: r_U, r_L су полупречници централног и левог цилиндра; α је угао гранања; (x,O, y, z) је координатни систем са координатним почетком у O на оси цилиндра U у равни где се врши рачвање, z оса је дуж осе цилиндра U. Гранање је у y-z равни, која је одређена осама цилиндара U и L. Оса x је нормална на раван папира.

Модел симетричног гранања се представља на следећи начин: цилиндри U и Л су пресечени са равни π која је паралелна са x-осом и која заклапа угао β са z-осом (пресек између цилиндра и равни је елипса). Угао β испуњава услов да је: $a_L = a_U/2$, где је a_L главна полуоса елипсе формиране пресеком L и π, а a_U је одговарајућа вредност за елипсу добијену пресеком U и π.



Слика 4.1. Модел симетричног гранања једног цилиндра на два

Када је цилиндар U пресечен са равни под углом β, добија се:

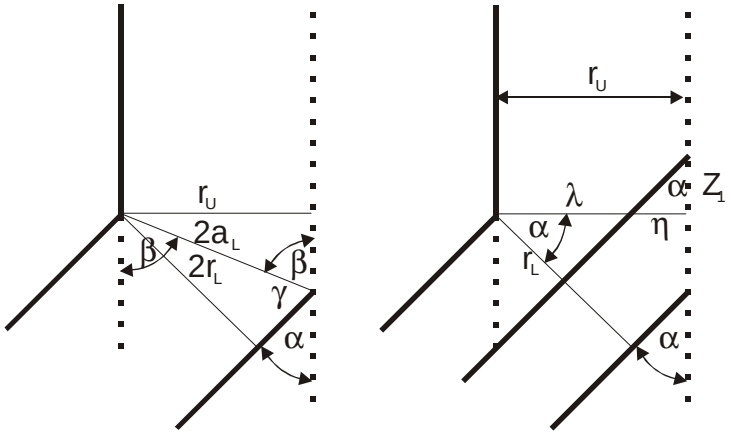
$$a_U = \frac{r_U}{\sin\beta} \tag{4.1}$$

Раван не сече цилиндар L под правим углом, и $a_L \neq r_L$. Из геометријског услова ка што се види са слике 4.2. А, имамо:

$$\sin\gamma = \frac{2r_L}{2a_L} \qquad \gamma = \pi - (\alpha + \beta)$$

и

$$a_L = \frac{r_L}{\sin(\alpha+\beta)}. \tag{4.2}$$



А) Б)

Слика 4.2. Геометријски услов за извођење једначина

Комбинацијом једначина (4.1) и (4.2), и користећи да је $a_L = a_U/2$, добија се:

$$ctg\beta = \frac{2\frac{r_L}{r_U} - \cos\alpha}{\sin\alpha} \tag{4.3}$$

Угао β је одређен помоћу полупречника цилиндара (r_L и r_U) и угла гранања α.

Оса цилиндра L сече z-осу у тачки z_1. Раван π сече z-осу у z_2 (најнижа тачка бифуркационе области). Координате тачке z_1 се могу добити помоћу слике 4.2. Б, тако је:

$$\tan\alpha = \frac{\eta}{z_1} \quad ;\eta = r_U - \lambda \tag{4.4}$$

Даље имамо да је:

$$\lambda = \frac{r_L}{\cos\alpha} \tag{4.5}$$

А крајња једначина за z_1 је:

$$z_1 = \frac{r_U\cos\alpha - r_L}{\sin\alpha} \tag{4.6}$$

При томе је z_2 :

$$z_2 = \frac{r_U}{\tan\beta} \tag{4.7}$$

Једначине доњих цилиндара L и D у (x,O,y,z) координатном систему су:

$$x^2 + \left[\pm y\cos\alpha + (z - z_1)\sin\alpha\right]^2 = r_L^2 \tag{4.8}$$

где се “+” анд “–” знаци односе на десни и леви цилиндар, респективно. Пресек равни π и L је елипса E_1. Раван π', која је симетрична π у односу на z-осу, сече доњи десни цилиндар и формира елипсу E_2.

Бифуркациона област се описује паралелним хоризонталним кружним линијама као на слици 4.3. Површина је конструисана ротацијом елипсе E_1 око z-осе. Уочимо тачку M на површини цилиндра L која такође припада E_1. Тачка N на z-оси је пројекција тачке M на z-осу. Када се тачка M ротира око z-осе, описује се круг са радијусом $R = NM$.

Када се све тачке на E_1 ротирају добија се бифуркациона област. Површина бифуркационе области није “стандардни елипсоид” јер се добија премештањем елипсе дуж њене осе. У овом случају, елипса је ротирана око з-осе која се не поклапа ни са једном осом елипсе. Слично је и са десним цилиндром само што се ротира елипса E_2, али како је симетрична геометрија описана површина је иста.

Задатак је наћи једначину површине ове бифуркационе области. Потребно је урадити две трансформације координатног система. Прва је трансформација координатног почетка O у O'. Друга је ротација око x'-осе за угао $-(\pi/2-\beta)$. Знак “–”означава ротацију у смеру казаљке на сату, док је знак “+” ротација у смеру супротном од смера казаљке на сату. Крајњи координатни (x'', y'', z'') има z''-осу нормалну на раван елипсе E_1 која се не поклапа са осом цилиндра L. Оса y'' је дуж главне осе, а x''-оса је дуж минорне осе елипсе E_1. Релације између координата у $(x, y, з)$ и (x'', y'', z'') систему се добијају на следећи начин.

Једначина равни π у (x, O, y, z) систему је:

$$(y + r_U)\cos\beta + z\sin\beta = 0 \tag{4.9}$$

Оса доњег левог цилиндра је:

$$z = y\cot\alpha + z_1 . \tag{4.10}$$

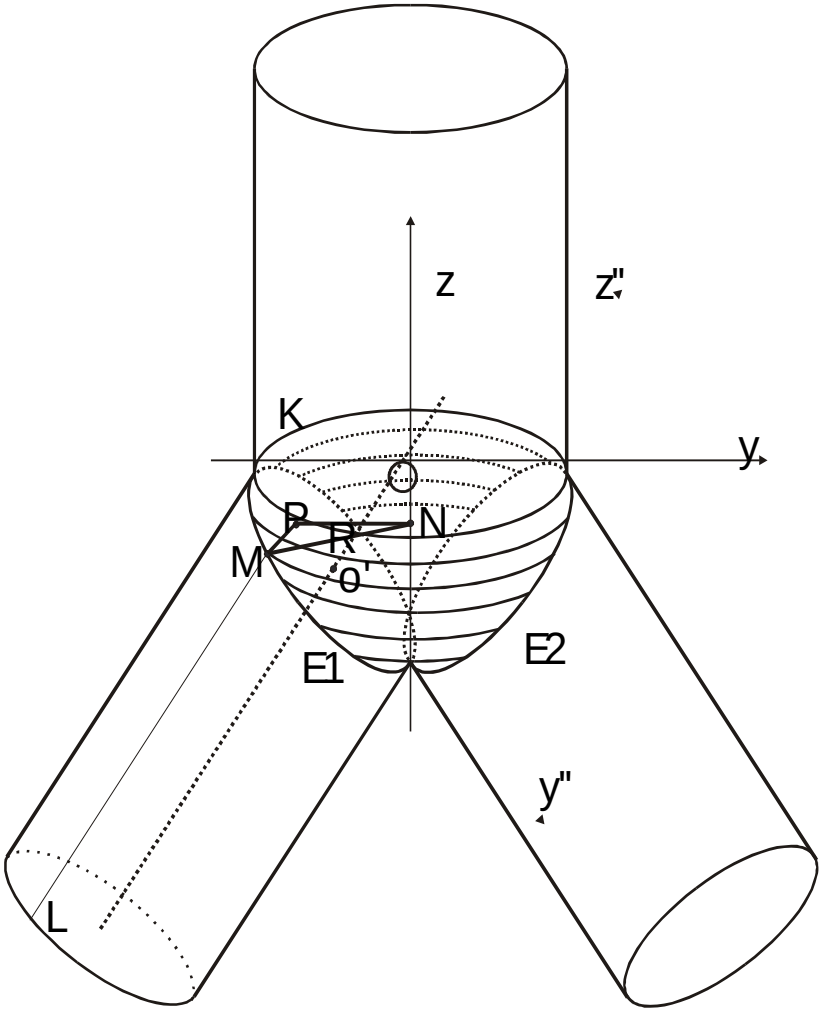
Пресек између линије дате једначином 4.9 и равни π дате једначином 4.10 даје координате $(0, y_{\text{int}}, z_{\text{int}})$ тачке O' у (x, O, y, z) координатном систему:

$$y_{\text{int}} = \frac{-z_1\sin\beta - r_U\cos\beta}{\sin\beta\cot\alpha + \cos\beta} \tag{4.11}$$

$$z_{\text{int}} = \cot\alpha \cdot y_{\text{int}} + z_1 \tag{4.12}$$

Прва трансформација је транслација координатног почетка O у O'. Нове осе постају:

$$y' = y - y_{\text{инт}} \text{ анд } z' = z - z_{\text{инт}} \tag{4.13}$$



Слика 4.3. Конструкција бифуркационе области

Раван π у транслираном систему је:

$$(y' + y_{\text{int}} + r_U)\cos\beta + (z' + z_{\text{int}})\sin\beta = 0 \tag{4.14}$$

Друга трансформација је ротација око *x*-осе за угао –(π/2–β).

Трансформација (*x*, *y*, *z*) система у систем “транслација + ротација” постаје:

$$y = y''\ \sin\beta + z''\cos\beta + y_{\text{инт}}$$

$$z = -y''\cos\beta + z''\sin\beta + z_{\text{инт}} \tag{4.15}$$

и обрнуто:

$$y'' = (y - y_{\text{инт}})\ \sin\beta - (z - z_{\text{инт}})\ \cos\beta$$

$$z'' = (y - y_{\text{инт}})\ \cos\beta + (z - z_{\text{инт}})\ \sin\beta \tag{4.16}$$

Једначина равни π у (x'',O’, y'', z'') систему је (као што је очекивано) $z'' = 0$.

Једначина цилиндра L треба да се трансформише у (x'',O’, y'', z'') систему да би се нашао пресек цилиндара и равни z”=0. Пресек је елипса E_1, чија је једначина:

$$\frac{x^2}{r_L^2} + \frac{y''^2}{(r_L / \sin(\alpha + \beta))^2} = 1 \tag{4.17}$$

у (x'',O, y'', z'') координатном систему.

Једначина елипсе E_1 у (*x*,O, *y*, z) координатном систему гласи:

$$\frac{x^2}{r_L^2} + \frac{[(y - y_{\text{int}})\sin\beta - (z - z_{\text{int}})\cos\beta]^2}{(r_L / \sin(\alpha + \beta))^2} = 1 \tag{4.18}$$

Растојање, R, од тачке N на z-оси и тачке M на елипси E_1, се може израчунати. Тачке M и N су на истој “хоризонталној” равни дефинисаној са z. Растојање MN је радијус R круга који се добија при ротацији елипсе E_1 око z-осе.

Координата *y* тачке M је иста као и за тачку P на слици 4.3, и налази се из једначине 4.9 увођењем услова y= y_M :

$$y_M = -r_U - z\ \tan\beta \tag{4.19}$$

Координата *x* тачке *M* је:

$$x_M = r_L \sqrt{1 - \frac{\left[(-r_U - z\tan\beta - y_{\text{int}})\sin\beta - (z - z_{\text{int}})\cos\beta\right]^2}{\left[r_L / \sin(\alpha+\beta)\right]^2}} \tag{4.20}$$

Радијус R круга, описан ротацијом тачке око z осе је:

$$R^2 = x_M^2 + y_M^2 \tag{4.21}$$

Коришћењем једначине 4.19 добија се:

$$R = \sqrt{r_L{}^2 \left(1 - \frac{\left[(-r_U - z\tan\beta - y_{\text{int}})\sin\beta - (z - z_{\text{int}})\cos\beta\right]^2}{\left[r_L / \sin(\alpha+\beta)\right]^2}\right) + (-r_U - z\tan\beta)^2} \,. \tag{4.22}$$

На овај начин је добијена функција $R = R(z)$. Једначина ротационе површине је:

$$x^2 + y^2 = R^2(z) \tag{4.23}$$

где је $R(z)$ дато једначином 4.22.

4.2 Асиметрично гранање

Модел симетричног гранања је представљен у првом делу ове главе. Међутим, у реалности постоји много случајева асиметричног гранања где су углови гранања и полупречници цилиндара L и D различити. У људским плућима асиметрично гранање је карактеристично за првих неколико генерација. Модел асиметричног гранања је представљен на слици 4.4. У тексту који следи је дат аналитички опис овог модела. Рад који је проистекао из овог поглавља је публикован у часопису *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry,* под насловом *“Applied mathematical modeling for calculating the probability of the cell killing per hit in the human lung”* [84].

Ознаке су сличне као у претходном случају, U је централни цилиндар; L и D су леви и десни цилиндар, r_U, r_L и r_D су њихови полупречници, а α_L и α_D су углови гранања левог и десног цилиндра у односу на осу цилиндра U. Претпоставља се да се бифуркација догађа у једној равни.

Координатни почетак није на оси цилиндра U, већ је измештен за растојање δ дуж у осе. Оса z је паралелна са осом цилиндра U, а пролази кроз тачку гранања. Бифуркација се дешава y,O,z равни, док је x-оса нормална на раван цртежа.

Цилиндре U и L сече раван π која је под углом β_L у односу на z-осу. Цилиндре U и D сече раван π’ под углом β_D, при чему је $\beta_L \neq \beta_D$. Углови β_D и β_L су одређени преко следећих релација:

$$a_L = \frac{a_U}{n_L} \quad i \quad a_D = \frac{a_U}{n_D} \tag{4.24}$$

где је: a_L -полуоса елипсе формирана пресеком цилиндра L и равни π,

a_D- полуоса елипсе формирана пресеком цилиндра D и равни π’,

a_U -полуоса елипсе формирана пресеком цилиндра C и равни π,

n_L и n_D-неки неименовани бројеви (n_L=n_D =2 за симетрично гранање).

Пресек између U и π под углом β_L је елипса E_1 са полуосом a_C:

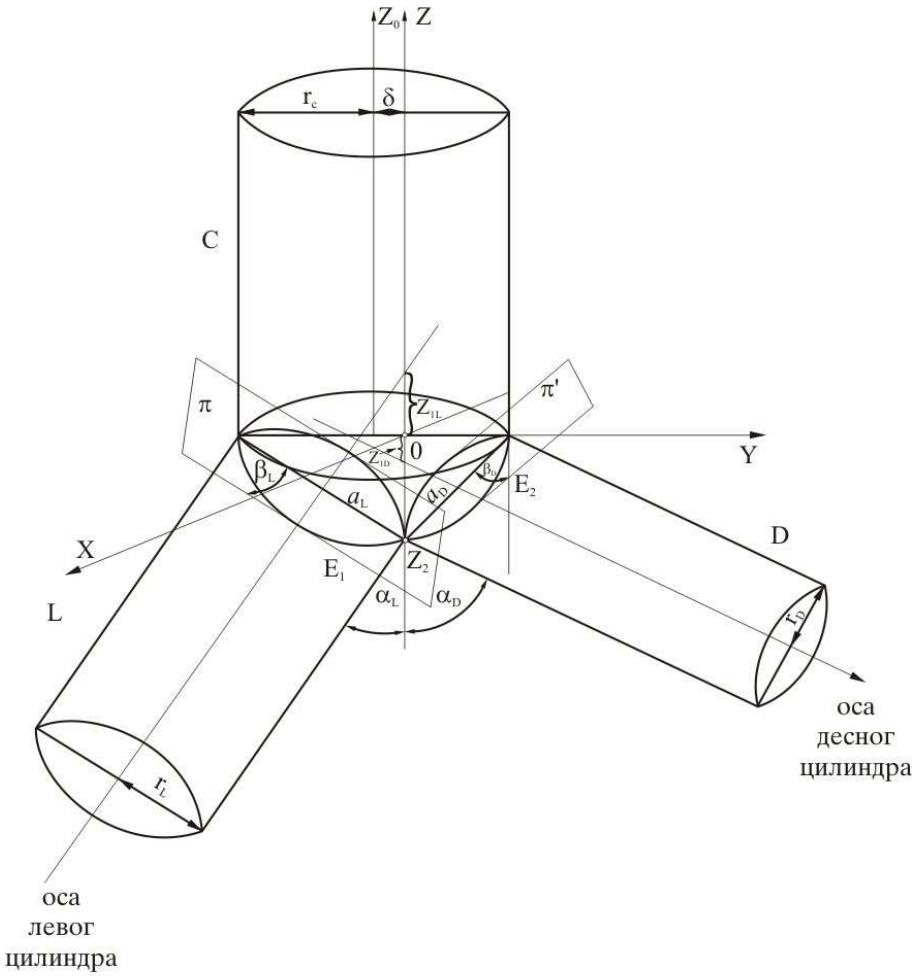
$$a_U = \frac{r_U}{\sin \beta_L} \tag{4.25}$$

Са слике 4.5 се види да је:

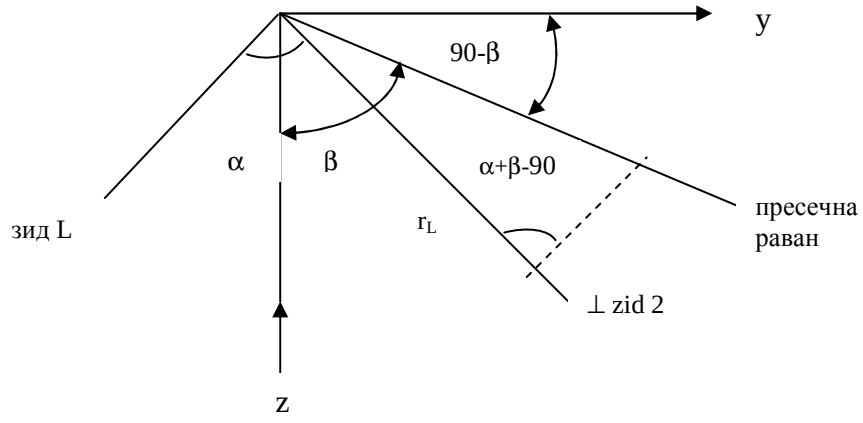
$$\cos(\alpha + \beta_L - 90) = \frac{r_L}{a_L}, \tag{4.26}$$

одакле следи:

$$a_L = \frac{r_L}{\sin(\alpha_L + \beta_L)} \ . \qquad (4.27)$$



Слика 4.4. Модел асиметричног гранања



Слика 4.5. Геометријски услов за извођење једначина

Са слике 4.4 се види да је:

$$\sin\beta_L = \frac{r_U + \delta}{2a_L} \tag{4.28}$$

Комбиновањем једначина. (4.27) анд (4.28) и коришћењем основних тригонометријских трансформација добија се:

$$ctg\beta_L = \frac{\dfrac{r_L}{a_L} - \left(\dfrac{r_U + \delta}{2a_L}\right)\cos\alpha_L}{\sin\alpha_L \sin\beta_L} \tag{4.29}$$

заменом (4.28) имамо да је:

$$ctg\beta_L = \frac{\dfrac{2 \cdot r_L}{r_U + \delta} - \cos\alpha_L}{\sin\alpha_L} \quad . \tag{4.30}$$

На сличан начин, разматрајући десни цилиндар добија се следеће:

$$ctg\beta_D = \frac{\dfrac{2 \cdot r_D}{r_U - \delta} - \cos\alpha_D}{\sin\alpha_D} \tag{4.31}$$

Углови β_L и β_D су одређени преко полупречника r_L, r_D и r_U, и преко углова гранања α_L и α_D.

Може се видети са слике 4.4 да је тачка гранања $(0,-z_2)$, и да је при томе потребно задовољити услов:

$$z_{2L} = z_{2D} = z_2. \tag{4.32}$$

Tako je:

$$(r_U + \delta)ctg\beta_L = (r_U - \delta)ctg\beta_D \tag{4.33}$$

То значи да вредност δ не може бити произвољна већ се изводи коришћењем једначине (4.33) уз помоћ једначина (4.30) и (4.31). На тај начин се добија да је:

$$\delta = \frac{r_u\left(ctg\alpha_D - ctg\alpha_L\right) + \dfrac{2r_L}{\sin\alpha_L} - \dfrac{2r_D}{\sin\alpha_D}}{ctg\alpha_L + ctg\alpha_D} \tag{4.34}$$

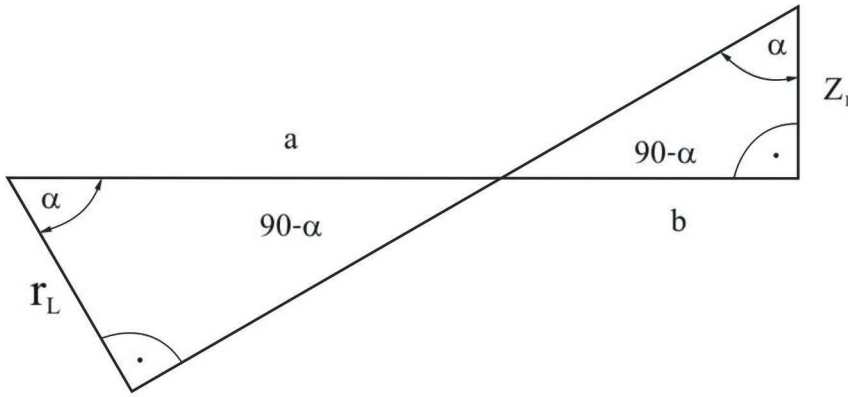
Потребно је прво израчунати померање δ из једначине (4.34), а онда одређивати углове β_L и β_D из једначина (4.30) и (4.31).

Осе цилиндара L и D пресецају z-osy у тачкама z_{1L} и z_{1D}, респективно. Овде ће бити razmatran slyčaj y kome je $z_{1L}>0$ и $z_{1D}<0$. Ове две тачке су у сличају асиметричног гранања различите. Геометријски детаљи потребни за извођење су дати на слици 4.6 (a и b су помоћне променљиве).

$$\cos\alpha = \frac{r_L}{a}; \quad tg(90-\alpha) = \frac{z_{1L}}{b} = ctg\alpha \tag{4.35}$$

kako je : $a + b = r_U + \delta$, онда следи

$$r_U + \delta = \frac{r_L}{\cos\alpha_L} + \frac{z_{1L}}{ctg\alpha_L} \tag{4.36}$$

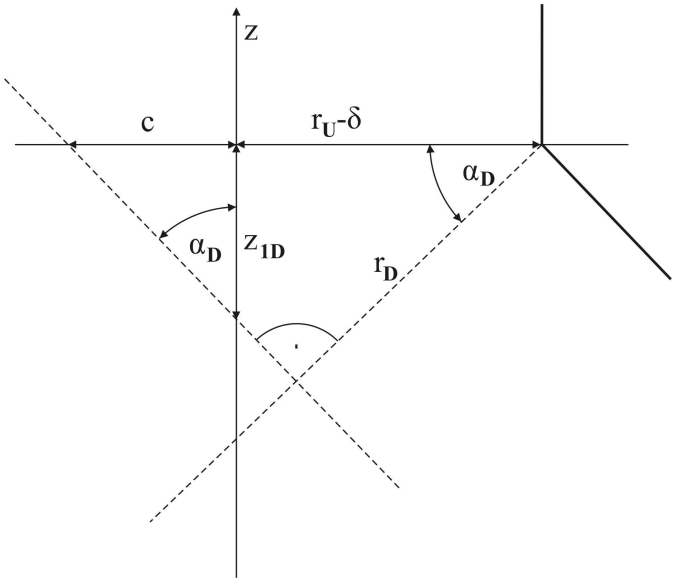


Слика 4.6. Геометријски услов за извођење z_{1L}

После неколико математичких операција добија се:

$$z_{1L} = \frac{(r_U + \delta)\cos\alpha_L - r_L}{\sin\alpha_L} \tag{4.37}$$

Услов за $z_{1L}>0$ (слика 4.6,7) је $\frac{r_L}{\cos\alpha_L} < r_U + \delta$.



Слика 4.7. Геометријски услов за извођење z_{1D}

Координата z_{1D} се може добити са слике 4.7. :

$$\frac{r_D}{r_U - \delta + c} = \cos\alpha_D \tag{4.38}$$

Претпоставићемо да је: $y_L = y_D$. Тада је:

$$\frac{c}{z_{1D}} = tg\alpha_D \tag{4.39}$$

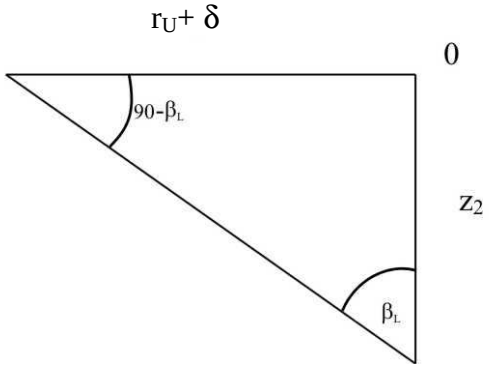
$$\frac{r_D}{r_U - \delta + z_{1D} tg\alpha_D} = \cos\alpha_D \tag{4.40}$$

$$z_{1D} tg\alpha_D = \frac{r_D}{\cos\alpha_D} - (r_U - \delta) \tag{4.41}$$

После неколико аритметичких корака добија се следећа релација:

$$z_{1D} = \frac{r_D - (r_U - \delta)\cos\alpha_D}{\sin\alpha_D} \tag{4.42}$$

Координате z_2 се могу добити помоћу слике 4.8.



Слика 4.8. Геометријски услов за извођење z_2

$$\frac{r_U + \delta}{z_2} = tg\beta_L \tag{4.43}$$

$$z_2 = \frac{r_U + \delta}{tg\beta_L} \tag{4.44}$$

Са претпоставком да је: $z_{2D} = z_{2L}$

Једначине за доње цилиндре су:

$$x^2 + \left[+ y\cos\alpha_L + (z - z_{1L})\sin\alpha_L\right]^2 = r_L^2$$
$$x^2 + \left[- y\cos\alpha_D + (z - z_{1D})\sin\alpha_D\right]^2 = r_D^2 \qquad (4.45)$$

Пресек између равни π и L цилиндра је елипса E_1, док раван π_1 сече цилиндар D и формира елипсу E_2. Бифуркациона област је описана паралелним хоризонталним линијама, као на слици 4.9. Аналитичко геометријски приступ је приказан на слици 4.10. Задатак се решава налажењем једначине за површину бифуркационе области.

Потребне су две трансформације координатног система (x,y,z). Прва је транслација координатног почетка O у O'. Друга је ротација транслираног система око x-осе за угао $-(\pi/2-\beta_L)$. Крајњи координатни систем је (x″, y″, z″). Једначина равни π у (x,y,z) координатном систему је:

$$(y + r_U + \delta)\cos\beta_L + z\sin\beta_L = 0 \qquad (4.46)$$

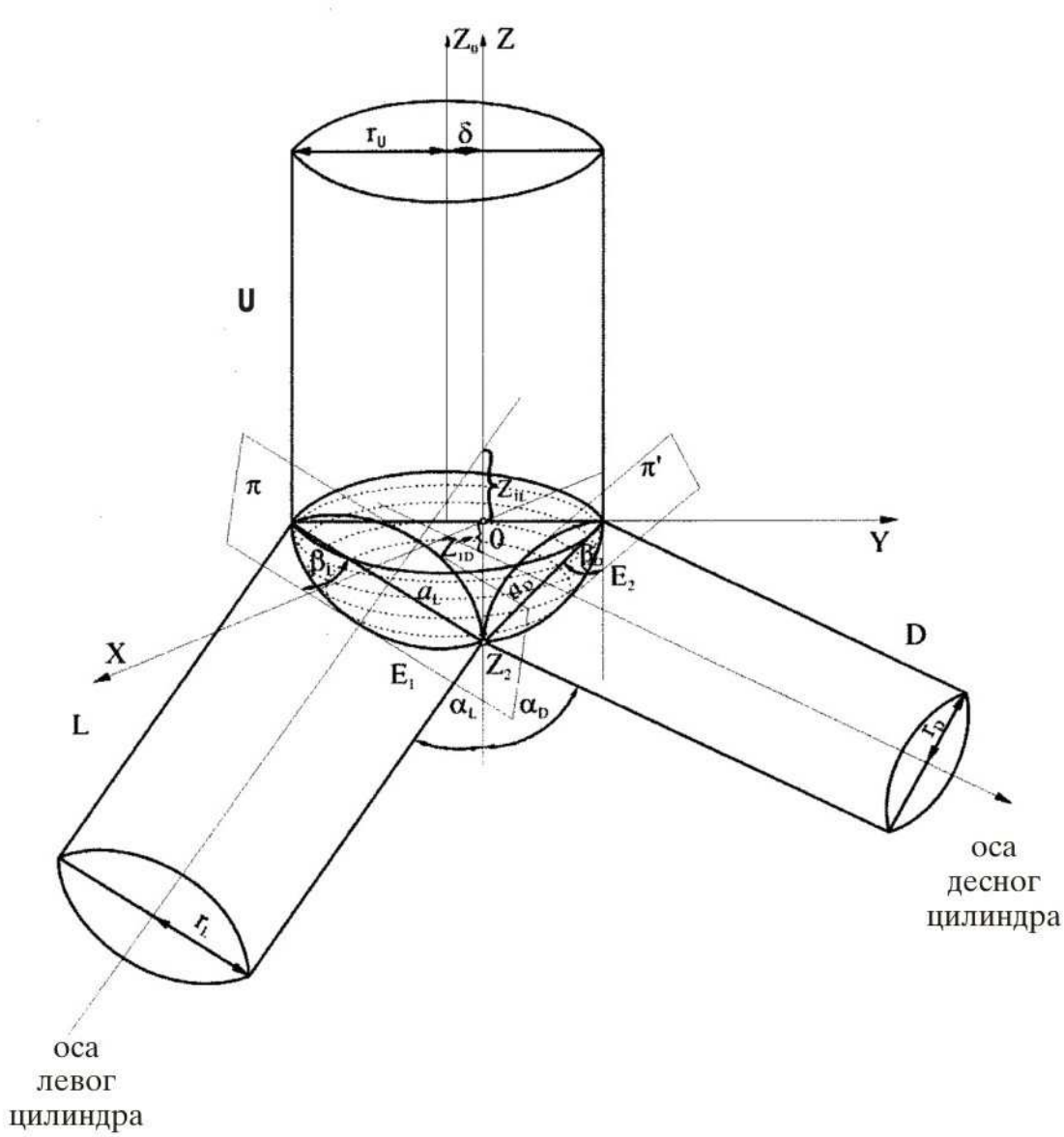
Оса доњег левог цилиндра је:

$$z = yctg\alpha_L + z_{1L} \qquad (4.47)$$

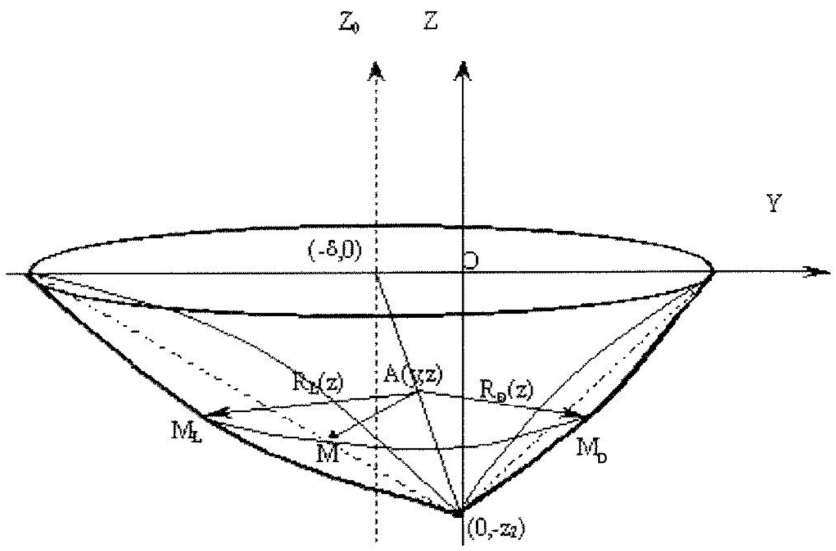
Пресек између ове линије и равни π даје координате (O, y_{int}, z_{int}) тачке O'_L :

$$y_{\text{int}} = \frac{-z_{1L}\cdot\sin\beta_L - (r_U + \delta)\cos\beta_L}{\sin\beta_L ctg\alpha_L + \cos\beta_L} \qquad (4.48)$$

$$z_{\text{int L}} = y_{\text{int L}}\cdot\text{ctg}\alpha_L + z_{1L} \qquad (4.49)$$



Слика 4.9. Приказ бифуркационе области (испрекидане линије)



Слика 4.10. Аналитички опис бифуркационе области

Прва трансформација је транслација координатног почетка O у O'_L. Нове осе постају:

$$\begin{aligned} y'_L &= y - y_{int} \quad \Rightarrow \quad y = y'_L + y_{int\,L} \\ z'_L &= z - z_{int_L} \quad \Rightarrow \quad z = z'_L + z_{int\,L} \end{aligned} \tag{4.50}$$

Раван π у транслираном систему је:

$$(y'_L + y_{int\,L} + r_U + \delta)\cos\beta_L + (z'_L + z_{int\,L})\sin\beta_L = 0 \tag{4.51}$$

Друга трансформација је за угао ($\pi/2$-β_L).

Трансформација (x, y, z) система у систем " транслација + ротација " се представља као:

$$y = y''_L \sin\beta_L + z''_L \cos\beta_L + y_{int\,L} \tag{4.52}$$

$$z = -y''_L \cos\beta_L + z'' \sin\beta_L + z_{int\,L} \tag{4.53}$$

и обрнуто

$$y''_L = (y - y_{int\,L})\sin\beta_L - (z - z_{int\,L})\cos\beta_L \tag{4.54}$$

$$z''_L = (y - y_{int\,L})\cos\beta_L + (z - z_{int\,L})\sin\beta_L \tag{4.55}$$

Једначина равни π у (x'', y'', z'') координатном систему је $z'' = 0$.

Једначину L цилиндра је потребно трансформисати у (x'', y'', z'') систему да би се нашао пресек између цилиндра и равни π. Пресек је елипса E_1 чија је једначина:

$$\frac{x^2}{r_L^2} + \frac{y''^2_L}{[r_L / \sin(\alpha_L + \beta_L)]^2} = 1 \tag{4.56}$$

у (x'', y'', z'') координатном систему.

Једначина елипсе E_1 у (x,y,z) систему је:

$$\frac{x^2}{r_L^2} + \frac{[(y - y_{int\,L})\sin\beta_L - (z - z_{int\,L})\cos\beta_L]^2}{[r_L / \sin(\alpha_L + \beta_L)]^2} = 1 \tag{4.57}$$

Слично се налази и за цилиндар D.

Једначина равни π' у (x,y,z) систему је:

$$-(y - (\ r_U - \delta\ ))\cdot\cos\beta_D + z\sin\beta_D = 0 \tag{4.58}$$

Оса доњег десног цилиндра D је:

$$z = -yctg\alpha_D + z_{1D} \tag{4.59}$$

Пресек између ове линије и равни π' даје координате (O, y_{intD}, z_{intD}) тачке O'_D :

$$y_{\text{int } D} = \frac{z_{1D} \cdot \sin\beta_D + (r_U - \delta)\cos\beta_D}{\sin\beta_D \cdot ctg\alpha_D + \cos\beta_D} \tag{4.60}$$

$$z_{\text{int } D} = -y_{\text{int } D} \cdot ctg\alpha_D + z_{1D} \quad . \tag{4.61}$$

Транслација координатног почетка O у O'_R даје нове осе:

$$y'_D = y - y_{\text{int } D} \Rightarrow y = y'_D + y_{\text{int } D} \tag{4.62}$$

$$z_D = z - z_{\text{int } D} \Rightarrow z = z'_D + z_{\text{int } D} \tag{4.63}$$

Једначина равни π' је:

$$\left(y'_D + y_{\text{int } D} - (\ r_U - \delta\ )\right) \cdot \cos\beta_D + \left(z'_D + z_{\text{int } D}\right)\sin\beta_D = 0 \tag{4.64}$$

Друга трансформација је ротација за угао -(π/2-β_D). Трансформација координатног система (x, y,z) у координатни систем " транслација + ротација " се изражава на следећи начин:

$$y = y''_D \sin\beta_D - z''_D \cos\beta_D + y_{\text{int } D} \tag{4.65}$$

$$z = y''_D \cos\beta_D + z''_D \sin\beta_D + z_{\text{int } D} \tag{4.66}$$

и обрнуто

$$y''_D = \left(y - y_{\text{int } D}\right)\sin\beta_D + \left(z - z_{\text{int } D}\right)\cos\beta_D \tag{4.67}$$

$$z''_D = -\left(y - y_{\text{int } D}\right)\cos\beta_D + \left(z - z_{\text{int } D}\right)\sin\beta_D \quad . \tag{4.68}$$

Једначина цилиндра D треба да се трансформише у координатни систем (x'', y'', z'') да би се добио пресек између цилиндара и равни π'. Пошто је x=x", пресек је елипса E_2 чија је једначина:

$$\frac{x^2}{r_D^2} + \frac{\left[(y - y_{\text{int } D})\sin\beta_D + (z - z_{\text{int } D})\cos\beta_D\right]^2}{\left[r_D / \sin(\alpha_D + \beta_D)\right]^2} = 1 \tag{4.69}$$

Да би се проблем решио потребно је наћи координате тачке M_L која представља пресек између линије L и елипсе E_1.

Координата у тачке M_L је:

$$y_{ML} = -r_U - \delta - z \cdot tg\beta_L \tag{4.70}$$

При томе је координата x тачке M_L:

$$x_{ML} = r_L \cdot \sqrt{1 - \frac{\left[(-r_U - \delta - z \cdot tg\beta_L - y_{\text{int}\,L})\sin\beta_L - (z - z_{\text{int}\,L})\cos\beta_L\right]^2}{\left[r_L / \sin(\alpha_L + \beta_L)\right]^2}} \tag{4.71}$$

Координате тачке M_D се налазе на сличан начин, а при томе ова тачка представља пресек између линије D и елипсе E_2.

Координата у тачке M_D је:

$$y_{MD} = r_U - \delta + z \cdot tg\beta_D \tag{4.72}$$

Координата x тачке M_D је:

$$x_{MD} = r_D \cdot \sqrt{1 - \frac{\left[(r_U - \delta + z \cdot tg\beta_D - y_{\text{int}\,D})\sin\beta_D - (z - z_{\text{int}\,D})\cos\beta_D\right]^2}{\left[r_D / \sin(\alpha_D + \beta_D)\right]^2}} \tag{4.73}$$

Радијус вектори тачака M_L и M_D могу бити дефинисани у односу на тачку A(y,z) на линији која је ограничена тачкама (0, $-z_2$) и (-δ,0) у (x,y,z) систему, слика 4.10. Бифуркациони регион се може добити ротацијом радијус вектора AM, R_{AM}, у хоризонталној равни. На овај ће начин бити добијено да су радијус вектори тачака M_L и M_D једнаки R_U за z=0 и једнаки нули за $z=-z_2$.

Једначина линије ограничене тачкама (0, z_2) и (-д,0) је $y = -\frac{z + z_2}{z_2}\delta$, тако да тачка A има координате A($-\frac{z + z_2}{z_2}\delta$, z), а то значи да је *y* координата радијус вектора измештена за $-\frac{z + z_2}{z_2}\delta$, а њихове дужине су једнаке следећим једначинама:

$$R_L = \sqrt{r_L^2\left(1 - \frac{\left[(-r_U - \delta - z \cdot tg\beta_L - y_{\text{int}\,L})\sin\beta_L - (z - z_{\text{int}\,L})\cos\beta_L\right]^2}{\left[r_L / \sin(\alpha_L + \beta_L)\right]^2}\right) + \left(-r_U - \delta - z \cdot tg\beta_L + \frac{z + z_2}{z_2}\delta\right)^2} \tag{4.74}$$

$$R_D = \sqrt{r_D^2\left(1 - \frac{\left[(r_U - \delta + z \cdot tg\beta_D - y_{\text{int}\,D})\sin\beta_D + (z - z_{\text{int}\,D})\cos\beta_D\right]^2}{\left[r_D / \sin(\alpha_D + \beta_D)\right]^2}\right) + \left(r_U - \delta + z \cdot tg\beta_D + \frac{z + z_2}{z_2}\delta\right)^2} \tag{4.75}$$

Једначина криве која се добија ротацијом радијус вектора $R_{AM,}$ може бити написана на следећи начин:

$$x^2 + \left(y + \frac{z + z_2}{z_2} \delta \right)^2 = R_{AM}^2 (z, \varphi) \tag{4.76}$$

Радијус вектор R, који описује бифуркациону област зависи од поларног угла, j и мора да задовољи следеће услове:

(и) $R_{AM}\left(z, \frac{\pi}{2} \pm \varphi_D(z) \right) = R_D(z)$ анд $R_{AM}\left(z, \frac{3\pi}{2} \pm \varphi_L(z) \right) = R_L(z)$;

При чему се углови $\varphi_D(z)$ и $\varphi_L(z)$ дефинишу као:

$$\varphi_D(z) = arctg \left(\frac{\sqrt{r_D^2 \left(1 - \frac{[(r_U - \delta + z \cdot tg\beta_D - y_{\text{int}\,D})\sin\beta_D + (z - z_{\text{int}\,D})\cos\beta_D]^2}{[r_D / \sin(\alpha_D + \beta_D)]^2} \right)}^2}{\sqrt{\left(r_U - \delta + z \cdot tg\beta_D + \frac{z + z_2}{z_2} \delta \right)^2}} \right) \tag{4.77}$$

и

$$\varphi_L(z) = arctg \left(\frac{\sqrt{r_L^2 \left(1 - \frac{[(-r_U - \delta - z \cdot tg\beta_L - y_{\text{int}\,L})\sin\beta_L - (z - z_{\text{int}\,L})\cos\beta_L]^2}{[r_L / \sin(\alpha_L + \beta_L)]^2} \right)}}{\sqrt{\left(-r_U - \delta - z \cdot tg\beta_L + \frac{z + z_2}{z_2} \delta \right)^2}} \right) \tag{4.78}$$

(ии) за $z=-z_2$. $R_{AM}(-z_2, \varphi) = 0, \forall \varphi$. Из једначине (4.76) се може видети да је почетак вектора R_{AM} функција координате z и за z=0 је у тачки (-δ,0), али за $z=-z_2$ је у тачки $(0,-z_2)$.

Сада се узима да радијус R_{AM} линеарно зависи од угла φ за дато z на следећи начин:

ако је $\pi/2 \le \varphi \le 3\pi/2$, R_{AM} расте линеарно од $R_D(z)$ до $R_L(z)$ као

$$R_{AM\,23}(z, \varphi) = R_D(z) + (R_L(z) - R_D(z)) \cdot \frac{\varphi - (\pi/2 + \varphi_D(z))}{\pi - \varphi_D(z) - \varphi_L(z)}, \tag{4.79}$$

ако је $3\pi/2 \le \varphi \le 2\pi$ R_{AM} опада од $R_L(z)$ према следећој једначини:

$$R_{AM\,4}(z, \varphi) = R_L(z) - (R_L(z) - R_D(z)) \cdot \frac{\varphi - (3\pi/2 + \varphi_L(z))}{\pi - \varphi_D(z) - \varphi_L(z)} \tag{4.80}$$

И на крају ако је $0 \le \varphi \le \pi/2$ R_{AM} варира према

$$R_{AM1}(z,\varphi) = R_L(z) - (R_L(z) - R_D(z)) \cdot \frac{\varphi + (\pi/2 - \varphi_L(z))}{\pi - \varphi_D(z) - \varphi_L(z)}. \qquad (4.81)$$

У граничним случајевима R_{AM} се представља као:

$$R_{AM}(z,\varphi) = \begin{cases} R_{AM1}(z,\varphi), & 0 \le \varphi < \pi/2 - \varphi_D(z) \\ R_{AM23}(z,\varphi), & \pi/2 + \varphi_D(z) \le \varphi < 3\pi/2 - \varphi_L(z) \\ R_{AM4}(z,\varphi), & 3\pi/2 + \varphi_L(z) \le \varphi < 2\pi \end{cases} \qquad (4.82)$$

4.3 Резултати

Цилиндар може да се грана на два цилиндра на симетричан и асиметричан начин. У овој глави су дати аналитичко геометријски модели за оба начина. Ове математичке формуле су програмиране у софтверу MATHEMATICA® да би се добиле графичке презентације гранања [85].

Симетрично гранање је представљено на слици 4.11. Радијус горњег цилиндра је r_U=0.825 док су радијуси левог и десног цилиндра r_L=r_D=0.6 и углови гранања су a_L =a_D=36°. Ови нумерички подаци се односе на прву генерацију гранања у људским плућима (гранање трахее у респираторном тракту човека, према ИЦРП66).

Асиметрично гранање је представљено на сликама 4.12,13. Радијуси су: r_U=0.825, r_L=0.7 и r_D=0.5; бифуркациони углови су α_L =20° и α_D=40°. Горњи цилиндар и бифуркациона област су представљени на слици 4.12. При томе су приказане три позиције:

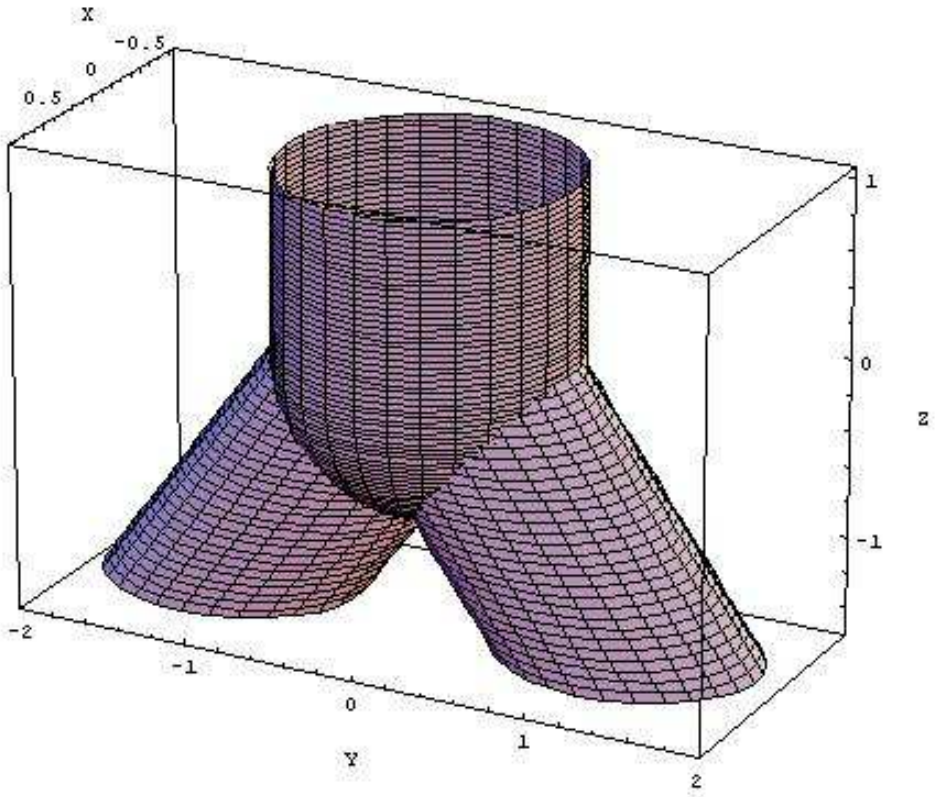
а) тачка са које се посматра је на негативном делу *y* осе ;

б) тачка са које се посматра је на позитивном делу *x* осе и

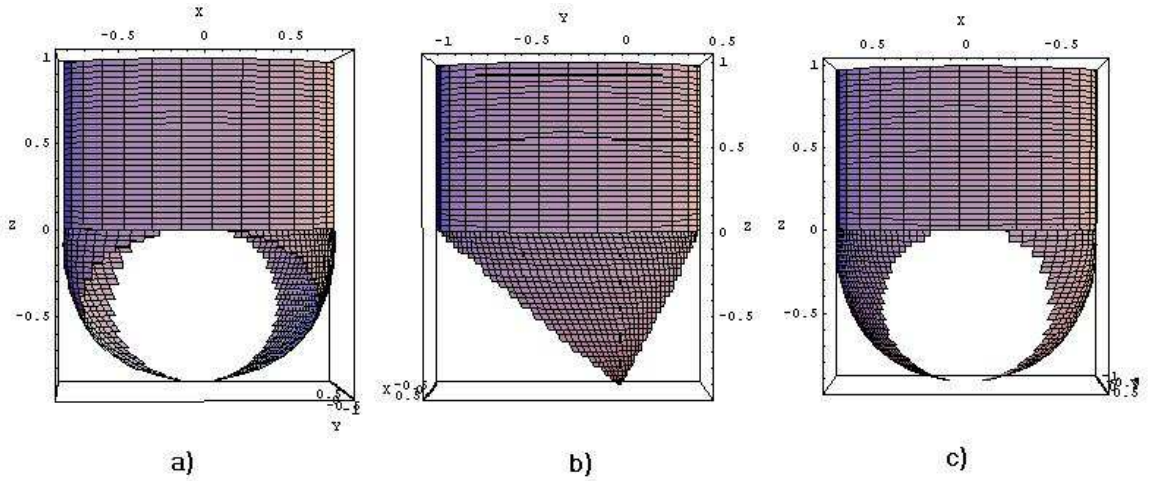
ц) тачка са које се посматра је на позитивном делу у осе.

Гранање укључује све цилиндре и бифуркациона област је представљена на слици 4.13.

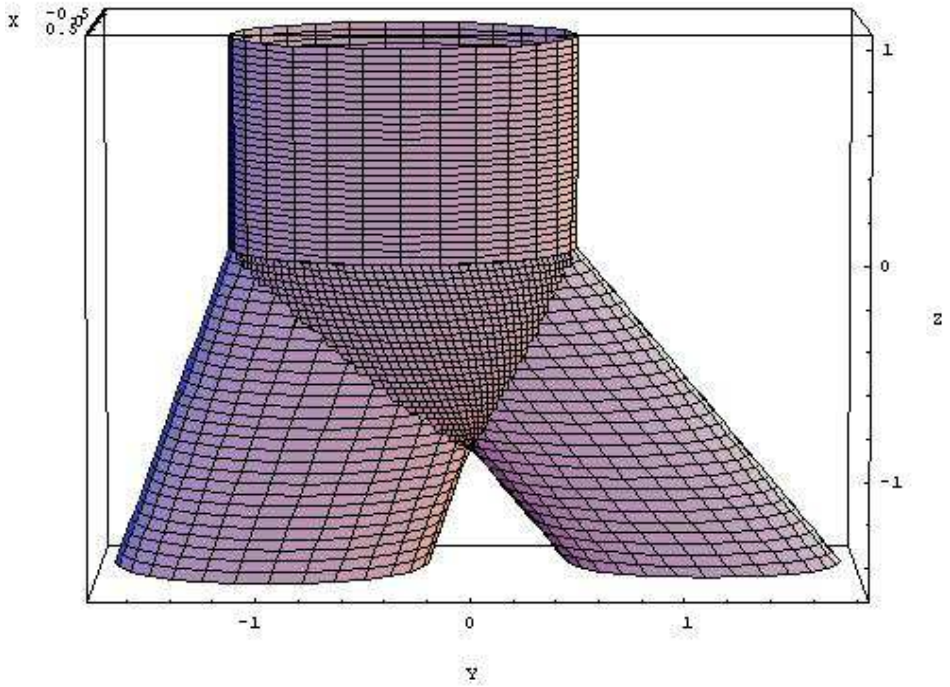
Други случај асиметричног гранање представљен на сликама 4.14,15. Радијуси су r_U=0.825, r_L=0.5 и r_D=0.7; углови гранања су α_L =60° и α_D=40°. Овде је померање негативно d=-0.29.



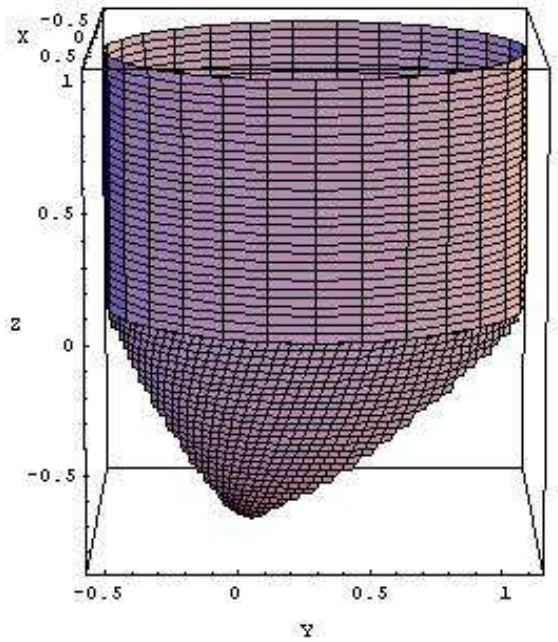
Слика 4.11. Пример симетричног гранања



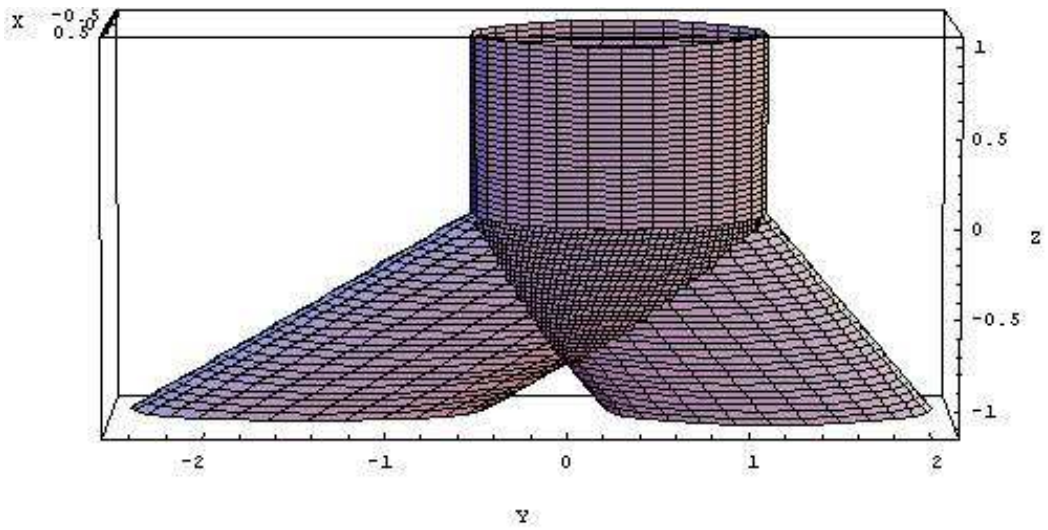
Слика 4.12. Бочни поглед на асиметрично гранање



Слика 4.13. Асиметрично гранање. Поглед са позитивног дела x осе



Слика 4.14. Асиметрично гранање када је $\delta<0$



Слика 4.15. Асиметрично гранање; параметри су исти као на слици 4.14

5 БАЈСТАНДЕР ЕФЕКАТ ИНДУКОВАН ЗРАЧЕЊЕМ

Бајстандер ефекат (ефекат „посматрача“) индукован зрачењем је постао феномен придружен интеракцији зрачења са ћелијама. У дозиметрији плућа човека постоји потреба за укључивањем биолошких ефеката у прорачун дозе. Сврха овог дела рада је приказ оригиналних научних резултата аутора који су добијени при прорачуну вероватноће појаве бајстандер ефекта индукованог алфа зрачењем, за осетљиве ћелије плућа човека, по погодку и по јединици дозе тј. mSv. Суштина добијених резултата је публикована у радовима, у часопису *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry* под насловима *„ Probability of bystander effect per mSv induced by α-particle radiation“*, и *“Dependence of the probability of biological effects per hit, induced by radiation emitted by 222Rn, from alpha particle energies and the geometry of tracheobronchial tree”* и часопису *Radiation Protection Dosimetry*, под насловом *„Probability of bystander effect induced by alpha-particles emitted by radon progeny using the analytical model of tracheobronchial tree“* [86-88]. Прорачун је вршен применом аналитичког модела симетричне бифуркације цилиндра који представља симулацију геометрије плућа човека, са геометријском расподелом једра ћелија у зиду ваздушне цеви трахеобронхијалноног стабла. Добијени резултати показују зависност вероватноће појаве бајстандер ефекта по погодку, као и вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv, од енергија елфа честица и геометрије трахеобронхијалног стабла плућа човека. Примена резултата добијених у овом раду даје значајан научни допринос у процени дозе ризика, у смислу укључивана утицаја биолошких ефеката, који је био занемарен. Прорачун је изведен за различите мете и енергије алфа честице.

5.1 Опис модела

У циљу решавања проблема било је потребно симулирати геометрију трахеобронхијалног стабла, па је креиран аналитички модел симетричне бифуркације унутар цилиндричне геометрије [82-84]. Детаљан опис модела дат је у предходној глави. Овај модел је усаглашен са моделом ИЦРП66 [53], у односу на спецификацију димензија. Вероватноћа појаве је рачуната за различите мете, тј. базалне и секреторне ћелије у бронхијалном региону (генерације 1-8, означен са ББ у ИЦРП66), и за секреторне ћелије у бронхиоларном региону (генерације 9-14, означене са бб у ИЦРП66). Зид ваздушне цеви, у ББ региону, састоји се од 5 μm мукуса, 6 μm цилије, 10 μm ткива без осетљивих

ћелија, 30 μm слоја који садржи секреторне ћелије, и 15 μm слоја са базалним ћелијама (овај се практично преклапа са слојем са секреторним ћелијама за 5 μm). Зид ваздушне цеви, у бб региону, састоји се од 2 μm мукуса, 4 μm цилије, 4 μm ткива без осетљивих ћелија, и 8 μm слоја који садржи секреторне ћелије. Геометрија ББ и бб региона је детаљно описана у другој глави овог рада. У таквој геометрији су симулиране различите историје алфа честица и истажени могући погодци ћелија.

Вероватноћа појаве бајстандер ефекта по погодку је рачуната као однос броја појављивања бајстандер ефекта, у таквој геометрији, и броја погодака. Појава бајстандер фекат је симулирана Монте Карло методом, на начин који ће детаљније бити објашњен у опису рада програма.

Табела 5.1. Број емитованих алфа честица у различитим регионима модела респераторног тракта човека (дезинтеграција/ μm^3 по 1 WLM) [91]

Извор алфа честица	Дезинтеграције/μm^3 по 1WLM ^{218}Po (6 MeV)	Дезинтеграције/μm^3 по 1WLM ^{214}Po (7.69 MeV)
Бронхије, брзи мукус (ББ1)	2.352×10^{-5}	7.270×10^{-5}
Бронхије, спори мукус (ББ2)	2.022×10^{-5}	6.771×10^{-5}
Бронхиоле, брзи мукус (бб1)	1.523×10^{-5}	8.845×10^{-5}
Бронхиоле, спори мукус (бб2)	0.777×10^{-5}	4.811×10^{-5}

Ако је ћелија погођена рачуната је вероватноћа појаве бајстандер ефекта по mSv. Вероватноћа појаве бајстандер ефекта по mSv је рачуната као количник вероватноће бајстандер ефекта по погодку и дозног конверзионог коефицијента, помножено са бројем алфа честица по WLM, у таквој geometriji, tj.

$$P_{mSv} = \frac{P}{DCC} \cdot N \tag{5.1}$$

где је:

P_{mSv}- вероватноћа појаве бајстандер ефекта по mSv,

P- вероватноћа појаве бајстандер ефекта по погодку,

DCC- дозни конверзиони коефицијент (у mSв/WLM) и

N- број алфа честица по WLM.

Број алфа честица по WLM је рачунат коришћењем података из табеле 5.1, тј.

$$N = S \cdot h \cdot J \tag{5.2}$$

где је:

N-број алфа честица по WLM,

S-површина области бронхија или бронхиола у зависности од региона, (ББ или бб), за који се врши прорачун,

h-дебљина мукуса у одговарајућем региону (ББ или бб) и

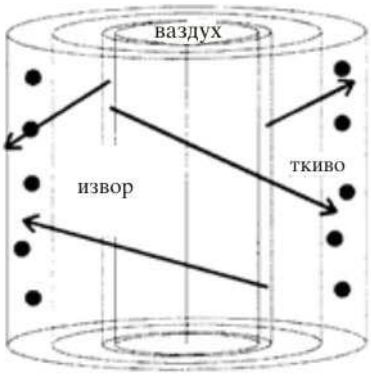
J-број емитованих алфа честица у различитим регионима модела респираторног тракта човека десинтеграција/ μm^3по 1 WLM) за различите енергије (табела 5.1).

5.2 Опис програма

Да би се решио овај задатак развијен је компјутерски програм, MC_BAJSTANDER.F90 написан у стандардном програмском језику FORTRAN90, заснован на Монте Карло методу. Програм је приложен на крају рада. Сви прорачуни су вршени са најбољом проценом улазних параметара ИЦРП66 модела. Извори су брзи (FM) и спори (SM) муцус у ББ и бб региону. У ББ региону, мете су секреторне и базалне ћелије, а у бб региону мете су секреторне ћелије.

Улазни параметри за програм су: јачина дисања (под чиме се подразумева запремина ваздуха удахнута за један сат) = 0.78 m^3/h; тидална запремина(што је запремина ваздуха по једном удисају) = 0.866 l/удисају; функционални резидуални капацитет = 3300ml, фреквенција дисања = 15 min^{-1}; неприпојена фракција PEAC, f = 8%, густина неприпојених честица = 1 g/cm^3; густина припојених честица = 1.4 g/cm^3; фактори облика једнаки 1 и 1.1 за неприпојене и припојене честице, респективно, и фактори хигроскопског раста су 1 и 1.5 за неприпојене и припојене честице, респективно. Претпостављено је да су припојени потомци дистрибуирају у три моде, назване, нуклеациона, акумулациона и груба мода, са следећим фракцијама 0.28, 0.70 и 0.02, респективно [91,92]. Тотални равнотежни фактор је био F = 0.395, а неприпојена

фракција је била f = 0.0655. Укључене су остале карактеристике аеросола: медијане дијаметара (са геометријском стандардном девијацијом у загради) су 0.9 (1.3) nm, 50 (2) nm, 250 (2) nm и 1500 (1.5) nm за неприпојене, нуклеациона, акумулациона и груба мода, респективно. Дозни конверзиони коефицијент (DCC) је 15 mSv/WLM [93]. Извори су брзи (FM) и спори (SM) мукус у ББ и бб региону. У ББ региону, мете су секреторне и базалне ћелије, а у бб региону мете су секреторне ћелије. Прорачуни су вршени за површину области бронхија, S_{BB}= 2.9 x 10-2 m^2, и за површину области бронхиола, Sbb = 2.4 x 10-1 m^2.



Слика 5.1. Тродимензионалана репрезентација геометријског модела ваздушне цеви са конструисаним остељивим ћелијама (ћелије су илистоване са црним тачкама). Путање алфа честице су илустроване стрелицама

За разлику од ИЦРП66, где се разматра осетљиви слој, у овом раду је разматран одређен број осетљивих једра ћелија у слоју. Први корак у програму је конструкција ћелија у датом слоју према њиховој запреминској обилности. У току конструкције могуће је преклапање ћелија. Ово је избегнуто задавањем услова у току конструкције тако да растојање између суседних ћелија буде веће од радијуса једне ћелије. Број конструисаних ћелија се задаје на почетку програма и одређује се кроз дељење запремине слојева са запреминском обилности. Конструисане ћелије су шематски представљене црним тачкама на слици 5.1. Центри ћелија су бирани случајно и рачуната је укупна запремина свих ћелија. Ове ћелије су случајно распоређене у слојевима, према расподели датој у раду од Мерцера [89] и њихова позиција се чува у одвојеном фајлу у меморији рачунара. Конструкција ћелија извршена у програмима FORMING_SORTED.F90, где су ћелије формиране и сортиране, и програму UMNOZAVANJE.F90, где су формиране и сортиране ћелије умножене по висини цеви. У

прилогу на крају рада су дати наведени програми. Ћелије су сферног облика, са дијаметрима 9 μm у ББ и 8 μm у бб региону [90]. Узето је да је висина цеви 2 mm. Запреминска густина ћелија је униформна. Униформност је постигнута на следећи начин:

а) узорковањем случајног радијуса центра језгра у цилиндричном координатном систему као:

$$r_{random} = r_1 + (r_2 - r_1)\gamma^{0.5} \quad , \tag{5.3}$$

где је γ униформни случајан број између 0 и 1, и r_1 и r_2 су радијуси цилиндара који ограничавају осетљиви слој,

б) узорковање цилиндричне координате φ са:

$$\varphi = 2\pi\gamma_1 \quad , \tag{5.4}$$

в) узорковање висине са:

$$z_{random} = h\gamma_2 \, , \tag{5.5}$$

где је h=2mm.

Путање алфа честице су илустроване стрелицама на слици 5.1. Алфа честице имају енергије од 6 MeV и 7.69 MeV које се емитују у ланцу ^{222}Rn од краткоживећих радонових потомака (6 MeV од Po-218 и 7.69 MeV од Po-214). Емитери алфа честица, тј. радонови потомци, депоновани и растворени у мукозном слоју који прекрива унутрашњи део цеви, у плућима човека. Трајекторије алфа честица су симулиране у систему ваздушних цеви, Монте Карло методом. За сваку честицу одређено је да ли је погодила неку од осетљивих ћелија. Иницијални правац и почетне тачке алфа честица у ефективној запремини су узроковани према стандардним симулационим процедурама. Ако алфа честица не погоди ни једну од остељивих ћелија мете до свог заустављања, понавља се симулација емисије нове алфа честице. У случају да алфа честица пролази преко ваздушне шупљине одређује се у ткиву еквивалентно растојање, између иницијалне тачке и тачке уласка у ћелију мете. Ако је растојање веће од домета алфа честице у ткиву поново се бира нова честица, у супротном алфа честица продире у мету и то се броји као погодак. У овом програму је генерисан велики број историја алфа честица, и при томе су одређене улазна и излазна енергија у осетљивом слоју. Апсорбована енергија у одговарајућем осетљивом слоју је рачуната на следећи начин:

$$E_{aps} = E_{ulazna} - E_{izlazna} \, . \tag{5.6}$$

Рачуната је и просечна аспорбована енергија. У овом програму је могуће рачунати и апсорбовану фракцију која представља однос просечне аспорбоване енергије и енергије алфа честице помножене са бројем симулација.

У програму су сви прорачуни вршени за креиран аналитички модел симетричне бифуркације унутар цилиндричне геометрије, као на слици 5.2. При томе су разматрани различити могући путеви алфа честице.

Ознаке на слици 5.2. представљају следеће:

U - горњи цилиндар;

C – централни цилиндар;;

L – доњи цилиндар;;

h_U – дужина горњег цилиндра ;

h_C – дужина централног цилиндра;

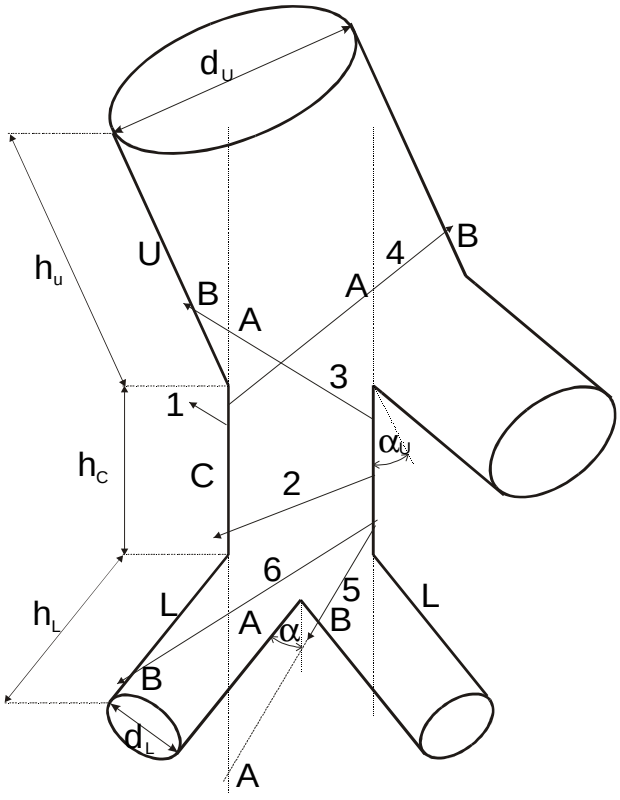
h_L – дужина доњег левог цилиндра;

d_U – пречник доњег цилиндра;

d_C – пречник централног цилиндра;

d_L – пречник доњег левог цилиндра;

α_U, α - углови гранања преузети из ИЦРП66.



5.2. Бифуркациона геометрија

Бројеви 1-6 представљају различите путеве алфа честице. Честица 1 иде директно у ткиво, 2 у ваздушну шупљину и улази у супротан зид истог цилиндра, честице 3 и 4 су емитоване у централном цилиндру и иду у горњи. Да је централни цилиндар дуг и прав честице 3 и 4 би продирале у ткиво у тачки А. Међутим сада сада се ради о бифуркационој геометрији и због тога честице прелазе дужи пут кроз ваздух до тачке В где улазе у ткиво. На тај начин честице стигну са мањим енергијама у ткиво јер већи део енергије изгубе на путу кроз ваздух. Честица 5 се емитује у централном цилиндру и прелази у један од доњих. Ова честица прелази краћи пут до тачке В, а самим тим доноси више енергије у ткиво и улази са мањом енергијом у ткиво. Честица 6 је супротан случај, јер она прелази дужи пут пре уласка у ткиво. Разлика у дужини путања ових честица на различите начине утиче на депоновану енергију. Тј. што је пут честице кроз осетљиви слој дужи она депонује већу енергију у том слоју. Дужина пута зависи од угла под којим честица прелази из једног цилиндра у други. Што је угао већи честица прелази дужи пут док не стигне у осетљиви слој. Није правило да мали угао уласка честице у осетљиви слој нужно доноси и мању апсорбовану енергију, јер заустављна моћ и трансфер енергије расту са смањењем енергије честице (Брагов пик). Многи се ефекти при процени утицаја на бифуркациону геометрију међусобно компензују, али не у потпуности. Заправо сваки од њих има своју област доминације нпр. утицај различите дужине путева је битан код већих бронхија, а различити углови улаза могу бити важни у мањим бронхијама.

Заустављна моћ алфа честица у ткиву и ваздуху је рачуната коришћењем СРИМ 2003, групе програма која може да рачуна заустављну моћ и домет алфа честица (10 eV - 2 GeV /amy) у материји коришћењем квантно механичког разматрања судара честица-мета. Овај програмски пакет је први пут представљен 1985. године. Од тада су на сваких пет година вршена побољшања програма. СРИМ 2003 је побољшан на следећи начин: (1) Око 2200 нових експериментално добијених вредности заустављних моћи је додато бази података, што је повећало могућност програма на добијање преко 25.000 заустављних вредности. (2) Корекције су вршене и за заустављање јона у једињењима. (3) Нови прорачини заустављне моћи тешких јона су довели до значајног побољшања тачности при прорачуну СРИМ заустављних моћи. (4) Независтан СРИМ модул је укључен и уз помоћ њега је дозвољено контролисање и читање СРИМ вредности заустављних моћи и домета другим софтварским апликацијама.

Вероватноћа појаве бајстандер ефекта се рачуна као однос броја појављивања бајстандер ефекта, у бифуркационој геометрији, и броја погодака. Појава бајстандер ефекта је симулирана Монте Карло методом, генерисањем случајног броја СЛБР са

вредностима од 0 до 1. Извршена је расподела за све биолошке ефекте, где ако је СЛБР већи од 0.75, имамо појаву бајстандер ефекта. Уколико је мањи, имамо појаву неког од осталих биолошких ефеката. Вршено је 10000 симулација и избројан број појављивања бајстандер ефекта.

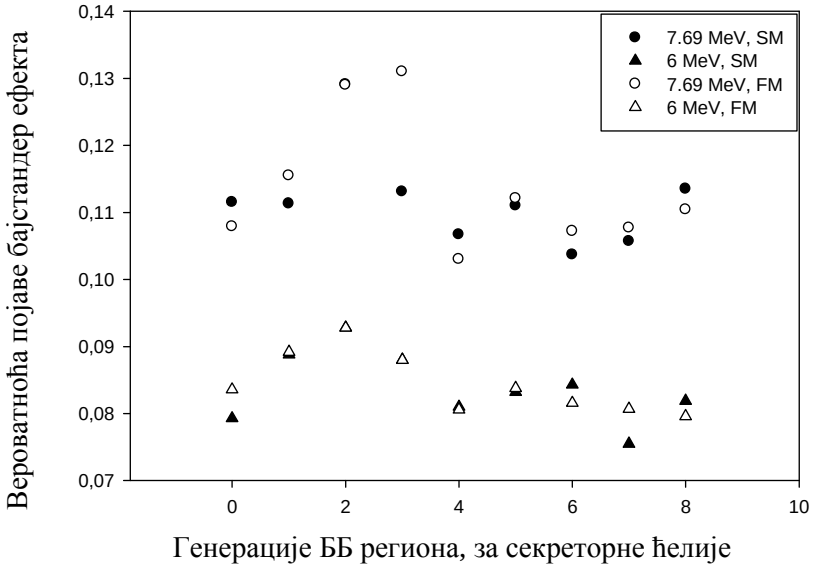
Соматске ћелије од којих је изграђен организам деле се индиректном деобом или митозом, док се редукциона деоба или мејоза јавља приликом размножавања полним ћелијама. Митотичка деоба ћелије (М) одвија се у виду непрекидног процеса који се обично описује у четири фазе: профаза, метафаза, анафаза и телофаза. Период између две узастопне митотичке деобе назива се интерфаза (фаза мировања). Интерфаза се сатоји од интервала (Г1) који прати ћелијску деобу, (С) је синтеза, тј. период репликације ДНК и (Г2) је период између репликације ДНК и почетка митозе. Митоза (М) је много краћа од интерфазе, траје само око 1-2 h. Овај низ активности ћелије представља ћелијски циклус и симулиран је, у овом раду, коришћењем Монте Карло метода.

5.3 Приказ добијених резултата при прорачуну вероватноће појаве бајстандер ефекта по погодку, изазваног алфа честицама емитованих радоновим потомцима, уз примену аналитичког модела трахеобронхијалног стабла

Добијени резултати приказују зависност вероватноће појаве бајстандер ефекта од енергије алфа честица и геометрије трахеобронхијалног стабла човека, што је и био циљ овог рада. Резултати су графички приказани на сликама 5.3-5.5.

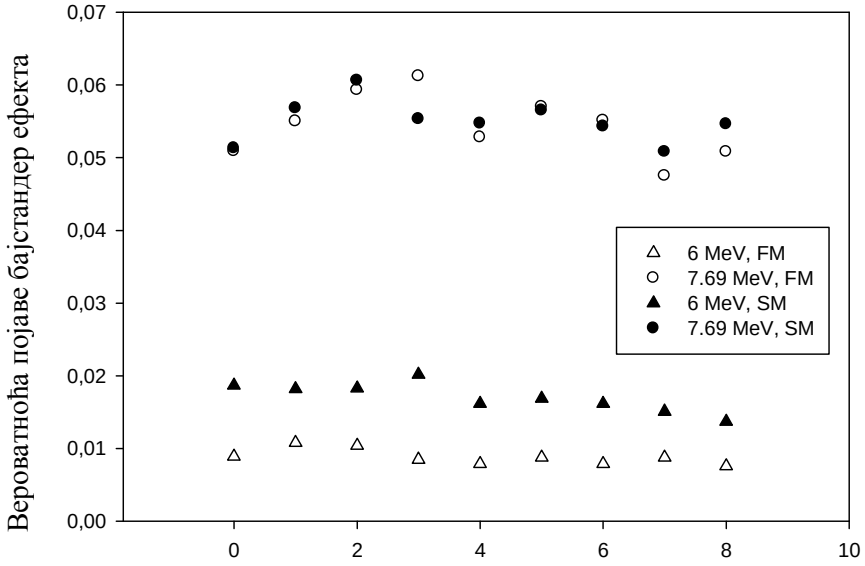
На слици 5.3 су приказани резултати за секреторне ћелије у ББ региону. Највећа вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта је у генерацији 3, износи око 0.11 по погодку за енергију 7.69-MeV алфа честица. Најмања вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта је у генерацији 7, и износи око 0.08 по погодку за 6-MeV енергију алфа честица (спори мукус). Постоји потпуно преклапање вредности за исте енергије и различите мукусе у генерацији 2 и генерацији 3 за енергију од 6-MeV. За друге вредности је евидентна процентуална разлика између вредности за спори и брзи мукус: за енергију од 6-MeV и еенергију 7.69-MeV процентуална разлика између вредности је од 0.45%-6.44% и од 1.86%-13.66%, респективно. Процентуална разлика између вредности раличитих енергија, а истог извора, за спори мукус износи од 18.71%-28.88%. Најмања

процентуална разлика је у генерацији 6, а највећа у генерацији 0. Процентуална разлика између вредности раличитих енергија, а истог извора, за брзи мукус износи од 21.75%-32.82%, при томе је најмања у генерацији 4 и навећа у генерацији 3.



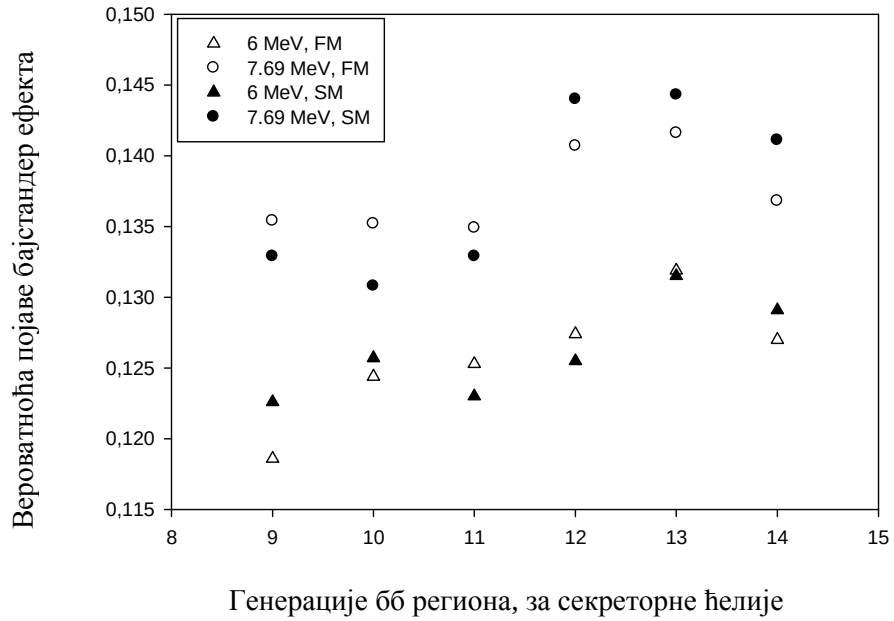
Слика 5.3. Вероватноћа појаве бајстандер ефекта у ББ региону за мете секреторне ћелије

На слици 5.4 су приказани резултати за мете базалне ћелије у ББ региону. Највећа вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта је у генерацији 3, износи око 0.06 по погодку за енергију 7.69-MeV алфа честица. Најмања вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта је у генерацији 8, и износи око 0.008 по погодку за 6-MeV енергију алфа честица (спори мукус). Постоји потпуно преклапање вредности за исте енергије и различите мукусе у генерацији 0, 5 и генерацији 6 за енергију од 7.69-MeV. За друге вредности је евидентна процентуална разлика између вредности за спори и брзи мукус: за енергију од 6-MeV и енергију 7.69-MeV процентуална разлика између вредности је од 44.53%-57.92% и од 2.15%-9.64%, респективно. Процентуална разлика између вредности раличитих енергија, а истог извора, за спори мукус износи од 63.47%-74.91%. Најмања процентуална разлика је у генерацији 3, а највећа у генерацији 8. Процентуална разлика између вредности раличитих енергија, а истог извора, за брзи мукус износи од 80.36%-86.11%, при томе је најмања у генерацији 1 и навећа у генерацији 3.



Слика 5.4. Вероватноћа појаве бајстандер ефекта у ББ региону за мете базалне ћелије

На слици 5.5 су приказани резултати за секреторне ћелије у бб региону. Највећа вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта је у генерацији 13, износи око 0.14 по погодку за енергију 7.69-MeV алфа честица. Најмања вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта је у генерацији 9, и износи око 0.12 по погодку за 6-MeV енергију алфа честица (спори мукус). Постоји потпуно преклапање вредности за исте енергије и различите мукусе у генерацији 13, трахеобронхијалног стабла човека, за енергију од 6-MeV. За друге вредности је евидентна процентуална разлика између вредности за спори и брзи мукус: за енергију од 6-MeV и енергију 7.69-MeV процентуална разлика између вредности је од 1.03%-3.26% и 1.48%-3.25%, респективно. Процентуална разлика између вредности раличитих енергија, а истог извора, за спори мукус износи од 3.90%-12.85%. Најмања процентуална разлика је у генерацији 10, а највећа у генерацији 12. Процентуална разлика између вредности раличитих енергија, а истог извора, за брзи мукус износи од 5.19%-12.41%, при томе је најмања у генерацији 14 и навећа у генерацији 9.



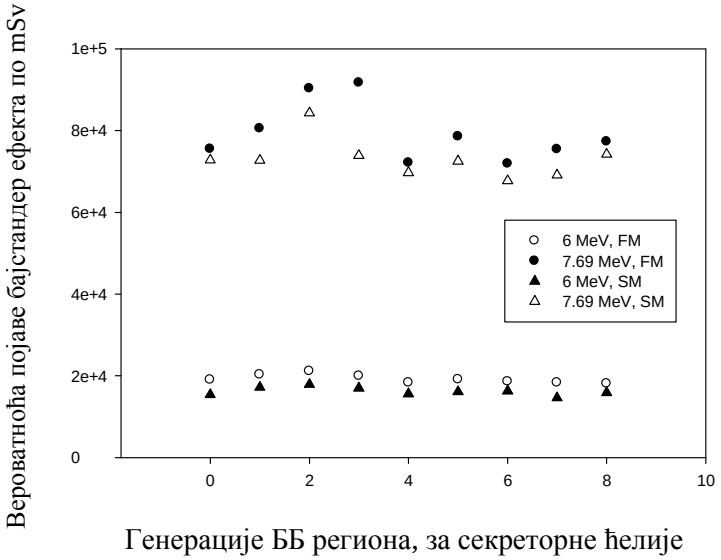
Слика 5.5. Вероватноћа појаве бајстандер ефекта у бб региону за мете секреторне ћелије

Представљени резултати показују да постоји очигледна зависност између енергије алфа честице и вероватноће појаве бајстандер ефекта по погодку, таква да вероватноћа појаве појаве бајстандер ефекта по погодку расте ако расте енергија алфа честице. Ова зависност је поготово изражена у ББ региону, за базалне ћелије, где процентуална разлика, за различите енергије достиже 74.91%. Највећа вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта по погодку је у генерацији 13 (за секреторне ћелије), око 0.14 по погодку за енергију 7.69-MeV. Најмања вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта по погодку је у генерацији 8 и износи око 0.008 по погодку за енергију 6-MeV (за базалне ћелије).

5.4 Приказ добијених резултата при прорачуну вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv, изазваног алфа честицама емитованих радоновим потомцима, уз примену аналитичког модела трахеобронхијалног стабла

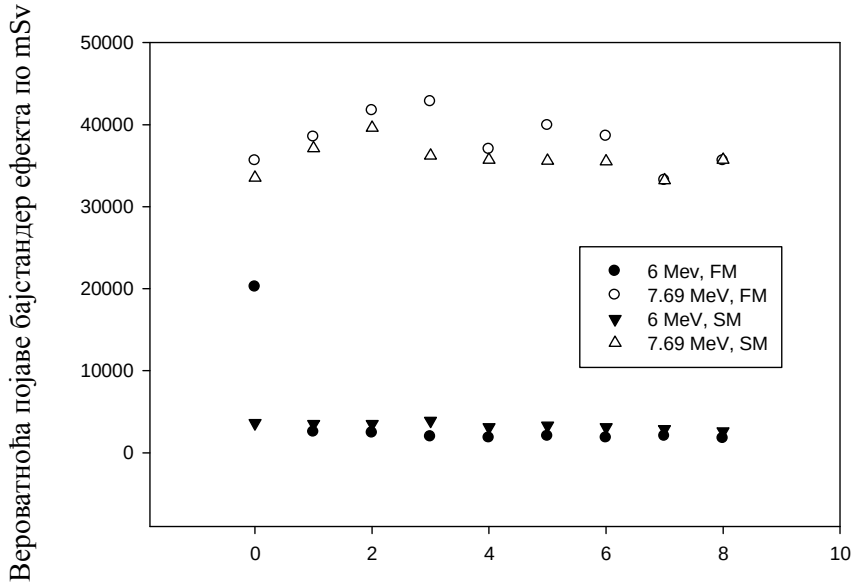
Циљ овог поглавља је представљање резултата добијених при прорачуну вероватноће појаве бајстандер ефекта по једном mSv. Бајстандер ефекат је изазван зрачењем алфа честица, у осетљивим ћелијама плућа човека. Вероватноћа појаве бајстандер ефекта по јединици ефективне дозе (у mSv) за осетљиве ћелије људских плућа рачуна се као количник вероватноће појаве бајстандер ефекта по погодку и дозног конверзионог коефицијента, помножено са бројем алфа честица по WLM, у таквој геометрији. У овом поглављу је представљена зависност вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv од енергије алфа честица и геометрије трахеобронхијалног стабла човека. Резултати су графички представљени на сликама 5.6, 5.7 и 5.8.

На слици 5.6 су представљени резултати за мете секреторне ћелије, у ББ региону. Највећа вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv је у генерацији 3, око 9.17 x 10^4 по mSv за енергију 7.69-MeV. Најмања вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv је у генерацији 7, 1.46 x 10^4 по mSv за енергију 6-MeV (спори мукус). Процентуална разлика између вредности вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv, за раличите енергије, је највећа у генерацији 3, и износи 81.46% .



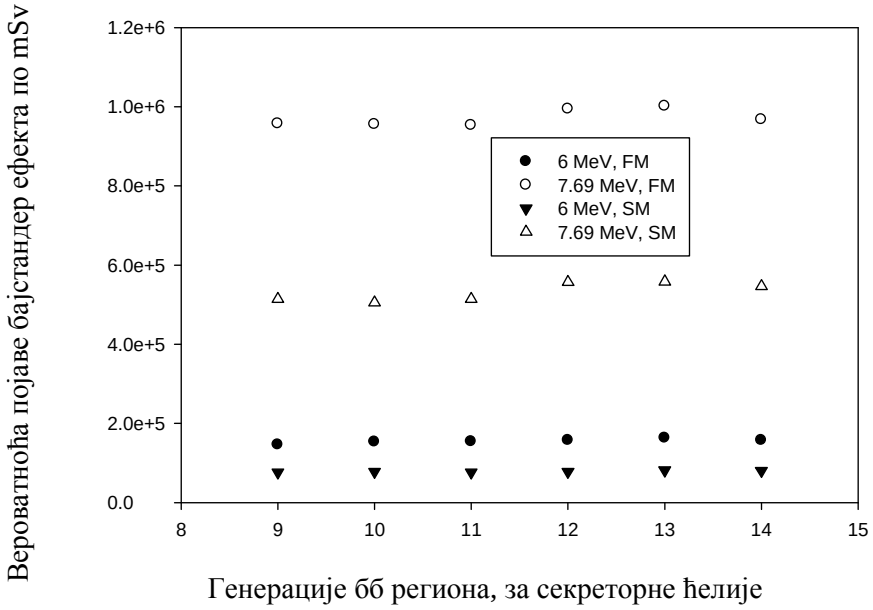
Слика 5.6. Вероватноћа појаве бајстандер ефекта по mSv, у ББ региону, за мете секреторне ћелије

На слици 5.7 су представљени резултати за базалне ћелије, у ББ региону. Највећа вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv је у генерацији 3, око 4.28 x 10^4 по mSv за енергију 7.69-MeV (брзи мукус). Најмања вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv је у генерацији 8, 0.26 x 10^4 по mSv за енергију 6-MeV (спори мукус). Преклапање вредности постоји у генерацијама 8 и 9, за исту енергију, а различити мукус, за енергију од 7.69-MeV. Процентуална разлика између вредности вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv, за различите енергије, је највећа у генерацији 3, и износи 95.49%.



Слика 5.7. Вероватноћа појаве бајстандер ефекта по mSv, у ББ региону, за мете базалне ћелије.

На слици 5.8 су представљени резултати за секреторне ћелије, у бб региону. Највећа вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv је у генерацији 13, 10.01 x 10^5 по mSv за енергију 7.69-MeV (брзи мукус). Најмања вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv је у генерацији 9, 7.62 x 10^4 по mSv за енергију 6-MeV (спори мукус). Процентуална разлика између вредности вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv, за раличите енергије, је највећа у генерацији 13, и износи 91.84%.



Слика 5.8. Вероватноћа појаве бајстандер ефекта по мСв, у бб региону, за мете секреторне ћелије.

Уочена је зависност између енергије алфа честице и вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv, при чему вероватноћа појаве бајстандер ефекта по mSv расте ако расте енергија алфа честице. Уочена зависност је посебно изражена у ББ региону, за базалне ћелије, где процентуална разлика вредности, достиже, за различите енергије, 95.49%. Највећа вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv је у генерацији 13, 10.01 x 10^5 по mSv за енергију 7.69-MeV (брзи мукус) за секреторне ћелије, у бб региону. Најмања вредност вероватноће појаве бајстандер ефекта по мСв је у генерацији 8, 0.26 x 10^4 по мСв за енергију 6-MeV (спори мукус) за базалне ћелије, у ББ региону.

5.5 Дискусија резултата

Развијен је велики број модела за проучавање бајстандер ефекта. Неки од њих укључују утицај зрачења малих доза за мале или велике вредности ЛЕТ-а, користећи микроснопове или мале флуенсе алфа честица. При томе, нису све ћелије, у посматраној области, погођене при проласку зрачења [94-102]. Многе експерименталне технике су коришћене у те сврхе, при чему микроснопови имају предност. Предност микроснопова је у томе што дозвољавају појединачним ћелијама и сабћелијским метама да буду одабране унутар популације, малим дозама а, ако се захтева, тачном јачином дозе. Такође је омогућено и коришћење 3-Д ћелијских система.

У овом раду је, уз помоћ теоријског моделовања, прорачун изведен за различите мете, тј. базалне и секреторне ћелије у бронхијалном региону (генерације 1-8, означен са ББ у ИЦРП66), и за секреторне ћелије у бронхиоларном региону (генерације 9-14, означене са бб у ИЦРП66). Сви прорачуни су вршени са најбољом проценом улазних параметара ИЦРП66 модела. Извори алфа честица су спори и брзи мукус. Алфа честице имају почетне енергије од 6 MeV и 7.69 MeV и емитоване су у ланцу ^{222}Rn од краткоживећих радонових потомака (6 MeV од Po-218 и 7.69 MeV од Po-214). Рачуната је вероватноћа појаве бајстандер ефекта по погодку и вероватноћа појаве бајстандер ефекта по mSv. Постоји очигледна зависност од енергије алфа честица, што је енергија већа добијене су веће вредности. Највећа вредност вероватноће бајстандер ефекта по погодку је у генерацији 13 (за секреторне ћелије), око 0.14 по погодку за енергију 7.69-MeV. Најмања вредност вероватноће бајстандер ефекта по погодку је у генерацији 8 и износи око 0.008 по погодку уа енергију 6-MeV (за базалне ћелије). Постоји потпуно преклапање вредности за исте енергије и различите мукусе, у ББ региону, и то у генерацији 2 и генерацији 3 за енергију од 6-MeV, за секреторне ћелије, затим у генерацији 0, 5 и генерацији 6 за енергију од 7.69-MeV, за базалне ћелије. У бб региону постоји потпуно преклапање вредности за исте енергије и различите мукусе у генерацији 13, трахеобронхијалног стабла човека, за енергију од 6-MeV, за секреторне ћелије. Највећа вредност вероватноће бајстандер ефекта по mSv је у генерацији 13, 10.01 x 10^5 по mSv за енергију 7.69-MeV (брзи мукус) за секреторне ћелије, у бб региону. Најмања вредност вероватноће бајстандер ефекта по mSv је у генерацији 8, 0.26 x 10^4 по mSv за енергију 6-MeV (спори мукус) за базалне ћелије, у ББ региону. Преклапање вредности постоји (ББ регион) у генерацијама 8 и 9, за исту енергију, а различити мукус, за енергију од 7.69-MeV, за базалне ћелије. Постоји очигледна зависност од енергије алфа честица, што је

енергија већа добијене су веће вредности. Процентуална разлика између вредности за различите енергије, а истог извора, достиже и више од 90%, у појединим генерацијама.

Добијени резултати имплицирају да постоји утицај бајстандер ефекта при озрачивању алфа честицама и да није исти за све врсте осетљивих ћелија у људским плућима. Уочено је да постоји зависност утицаја од геометрије плућа, како су добијени различити резултати за различите регионе. Како је највећа вероватноћа појаве појаве бајстандер ефекта у бб региону, могуће је извести закључак да је вероватоћа појаве бајстандер ефекта обрнуто пропорционална димензијама региона, што је област озрачивања мања то је вероватноћа појаве већа. Утицај бајстандер ефекта, у зависности од јединице дозе, није разматран у процени примљене дозе, тако да постоји могућност да ће овакав приступ изазвати даља разматрања, и тиме створити ширу базу података. Бајстандер ефекат, доприноси укупним биолошким последицама излагања малим дозама зрачења, и има утицаја на процену ризика од канцера. Због тога је потребно укључити његов утицај у дозиметрију плућа човека. Будући да је радон главни извор излагања становништва природном зрачењу (више од 51%) и да је доказани хумани канцерогени агенс, посебан акценат је потребно ставити на утицај биолошких ефеката, као што је бајстандер ефекат, при процени радонског ризика. Резултати добијени у овом раду су први резултати добијени за прорачун вероватноће појаве бајстандер ефекта по погодку и по mSv, тако да није могуће вршити нумеричко поређење резултата.

У даљем тексту је дат кратак приказ закључака других аутора, а у циљу свеобухватнијег приказа утицаја бајстандер ефекта као и поређења резултата, у смислу постигнућа других аутора. Занимљиво је да једном изазван бајстандер ефекат остаје да постоји у потомцима озрачених ћелија које преживе излагање зрачењу [103-105]. Lorimore и други [103] демонстрирали су хромозомску нестабилност у потомцима неозрачених крвотворних матичних ћелија, изазвану интеракцијом између озрачених и неозрачених ћелија, тј. изазвану бајстандер ефектом. Seymour и Mothersill [104] показали су да средина око озрачених ћелија може изазвати закаснеле ефекте у потомцима ћелија које су преживеле иницијално излагање средине. Watson и други [105] демонстрирали су везу између бајстандер ефекта изазваног зрачењем и изазване геномске нестабилности *in vivo*, трансплантирањем микса неозрачених и озрачених крвотворних матичних ћелија у миша. Хромозомску нестабилност су приказали у потомцима неозрачених матичних ћелиија. Nikjoo и Khvostunov [106] су помоћу биофизичког модела бајстандер ефекта, заснованог на претпоставци да се бајстандер сингал шири дифузионо, показали да утицај бајстандер ефекта расте са порастом дозе и да га је потребно узети у разматрање и при

излагању великим дозама. Mothersill и други [107,108] показали су да сигнали произведени озрачивањем ћелија могу изазвати заштитни ефекат од стварне дозе јонизујућег зрачења. Ови аутори, показали су и да мобилизација унутарћелијског калцијума и губитак потенцијала митохондријске мембране предходи изазивању одговора у бајстандер ћелијама које су изложене сигналу од озрачених ћелија [109-111]. Одоговор који се углавном добија при излагању бајстандер сигналу је смрт ћелије, али он може бити третиран и на позитиван, заштитан начин уколико су елиминисане оштећене ћелије из популације ћелија. Пратећи ефекте излагања малим дозама зрачења, где је оштећен мали број ћелија, било би корисно за систем да се оштећене ћелије уклоне. На већим дозама, где је много ћелија оштећено и целукупан систем пред колапсом, бајстандер ефекат представља само још један додатни проблем за већ озбиљно угрожену популацију ћелија. Интересантно је да поправљене дефектне ћелије потомака имају већу смртност изазвану бајстандер ефектом, него одговарајуће поправљене линије ћелије родитеља [112,113]. Овај закључак би био очекиван уколико оштећене ћелије не могу бити поправљене, а бајстандер ефекат третиран са претпоставком да има заштитну улогу. Ojima и други [114] добили су интригантне резултате који су омогућили нови приступ при проучавању механизма помоћу којег ћелије адаптирају зрачење. Користили су примарно нормалне ћелије фибробласта човека (МРЦ-5), добијене од Европске колекције култура ћелија. Уочено је да примарно зрачење од 3–20 mGy изазива радиоадаптини одговор у МРЦ-5. Овакав одговор, међутим, није примећен када су ћелије третиране линданом (хексахлорциклохексан), који је инхибитор бајстандер ефекта. Ови резултати могу се користити као база за даљу екстраполацију могућег укључивања зрачењем изазваног бајстандер ефекта у разматрање радиоадаптиваног одговора. Nill и други [115] развили су више стратегија за испитивање бајстандер ефекта *in vitro* за алфа честице са високим ЛЕТ-ом или за ултрамеке X зраке са ниским ЛЕТ-ом, коришћењем парцијалног заклањања или коришћењем система подкултура. У систему подкултура две физички одвојене популације ћелија могу бити посматране заједно, на тај начин је могуће постићи да једна популација ћелија буде озрачена, а друга остане неозрачена.

Резултати добијени у овом раду, као и сви радови других аутора који су се на разне начине бавили проучавањем бајстандер ефекта имају један заједнички закључак. Тај закључак се може исказати на следећи начин: бајстандер ефекат несумњиво, значајно, утиче на све процесе и појаве које се дешавају услед озрачивања ћелија па га је због тога неопходно узимати у разматрање у свим сегментима његовог деловања.

ЗАКЉУЧАК

У овом раду је разматран утицај појаве бајстандер ефекта, изазваног зрачењем алфа честица, у бифуркационој геометрији трахеобронхијалног стабла човека. Рачуната је вероватноћа појаве појаве бајстандер ефекта по погодку и вероватноћа појаве појаве бајстандер ефекта по мСв. Развијен је оригинални аналитички модел трахеобронхијалног стабла човека, који разматра случајеве симетричног и асиметричног гранања, у оквиру модела развијен је оригинални математички опис бифуркационе области.

Вероватноћа појаве бајстандер ефекта по погодку и вероватноћа појаве бајстандер ефекта по мСв је рачуната у свим генерацијама трахеобронхијалног стабла човека (у ББ и бб региону), за две врсте ћелија мета (секреторне и базалне ћелије у ББ региону и секреторне ћелије у бб региону), два извора (спори и брзи мукус) и две енергије алфа честица (6 MeV и 7.69 MeV). Резултати показују несумњиву зависност, вероватноће бајстандер ефекта по погодку и вероватноће бајстандер ефекта по mSv, од геометрије трахеобронхијалног стабла и од енергије, такву да вероватноћа појаве бајстандер ефекта расте ако расте енергија алфа честице. Резултати су добијени уз помоћ модела трахеобронхијалног стабла човека који је у сагласности са моделом ИЦРП66, у смислу спецификације димензија. Добијени резултати могу се укључити у процену ризика за рударе који су били изложени високом нивоу радона наспрам процене ризика за популацију изложену радону изложену радону из унутаркућним условима. Ради се о проблему интерполације ризика са популације рудара код којих је појава плућног канцера добро евидентирана, на обичну популацију која је изложена много мањим нивоима зрачења. Регион ћелија који прими више погодака има више шанси за бајстандер ефекат, а самим тим већу вероватноћу регистровања штетног ефекта.

Напори да се разуме и моделира бајстандер ефекат доводе до нових приступа проблему, као што је приступ представљен у овом раду. У овом раду је за разматрање проблема коришћен Монте Карло метод, где је уз помоћ симулација показано да зрачењем изазван бајстандер ефекат повећава вероватноћу ћелијског одговора на зрачење, у плућима човека. Теоријски модели, као овај који развијен у овом раду, и симулациони кодови могу значајно побољшати знање о начину функционисања посматраног ефекта, ако и да истраже његову могућу улогу у одређивању девијација у линеарној зависности између дозе и ризика, која се углавном користи у застити од зрачења. Бајстандер ефекат, доприноси укупним биолошким последицама излагања малим дозама зрачења, што потврђују резултати овог рада, зависи од врста ћелија и има

утицаја на процену ризика од канцера. Због тога је потребно укључити његов утицај у дозиметрију плућа човека.

Проучавање бајстандер ефекта је значајно не само због радијационог ризика већ и због коришћења јонизујућег зрачења у терапеутске сврхе. При терапеутском таргетирању радиоизотопима је карактеристично ограничење услед немогућности да се доза униформно распореди по запремини коју заузима тумор. Једна од идеја за уклањање таквог ограничења је коришћење утицаја бајстандер ефекта. Ако би се бајстандер одговори, у смислу убијања ћелија, могли укључити на такав начин да делују на ћелије тумора у близини, или искључити у окружењу нормалних ћелија онда би потенцијални нови приступи том проблему могли побољшати ефикасност третирања радиоизотопима. Такав приступ би могао бити значајан и на релативно малим дозама које се користи за фракционалне терапије.

Многе од особина бајстандер ефекта могу се уклопити и искористити у постојећим моделима за проучавање канцерогенеза. То даје радиобиолошким истраживањима, занимљиву и важну, нову област истраживања. Бајстандер ефекат може али не мора да допринесе појави канцера. Да ли је бајстандер ефекат независтан од деловања п53, је питање, које је између осталих нерешено, у оквиру проучавања овог ефекта. Саме здравствене имплилације бајстандер ефекта нису још увек у потпуности познате, али је потврђено његово постојање и постоје расположиви резултати о утицају на системе разних култура ћелија. Све то доприноси промени начина размишљања о процени ризика.

РЕФЕРЕНЦЕ:

[1] L.J. Wu, G. Randers-Pehrson, A. Xu, C.A. Waldren, C.R. Geard, Z. Yu, T.K. Hei. Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. PNAS 96, pp 4959-64, 1999.

[2] E.I. Azzam, J.B. Little. The radiation-induced bystander effect: evidence and significance. Hum Exp Toxicol. 23, pp 61–5, 2004.

[3] H. Zhou, G. Randers-Pehrson, C.A. Waldren, D. Vannais, E.J. Hall, T.K. Hei. Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells. PNAS 97, pp 2099-104, 2000.

[4] K.M. Prise, O.V. Belyakov, M. Folkard, B.D. Michael. Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam. Int. J. Radiat. Biol. 74, pp 793-8, 1998.

[5] S.A. Mitchell, G. Randers-Pehrson, D.J. Brenner, E.J. Hall. The bystander response in C3H 10T1/2 cells: the influence of cell-to-cell contact. Radiat Res. 161, pp 397-401, 2004.

[6] S.A. Mitchell, S.A. Marino, D.J. Brenner, E.J. Hall. Bystander effect and adaptive response in C3H 10T(1/2) cells. Int J Radiat Biol. 80, pp 465-72, 2004.

[7] M. Mancuso, E. Pasquali, S. Leonardi, M. Tanori, S. Rebessi, V. Di Majo, S. Pazzaglia, M.P. Toni, M. Pimpinella, V. Covelli, A. Saran. Oncogenic bystander radiation effects in Patched heterozygous mouse cerebellum. PNAS 105, pp 12445-50, 2008.

[8] M. Widel, W. Przybyszewiski, J. Rzeszowska-Wolny. Radiation-induced bystander effect: the important part of ionizing radiation response. Potential clinical implications. Postepy Hig Med Dosw (Online) 63, pp 377-388, 2009.

[9] W. F. Morgan. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. Radiat. Res. 159, pp 567-580, 2003.

[10] E. I. Azzam, J.B. Little. The radiation-induced bystander effect: evidence and significance. Human & Experimental Toxicology, Vol. 23, No. 2, pp 61-65, 2004.

[11] C. Mothersill, C. Seymour. Radiation-induced bystander effects, carcinogenesis and models. Oncogene 22, pp 7028– 7033, 2003.

[12] W. F. Morgan. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. Radiat. Res. 159, pp 581-596, 2003.

[13] E.I. Azzam, S.M. de Toledo, T. Gooding, J.B. Little. Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles. Radiat. Res. 150, pp 497– 504, 1998.

[14] E.I. Azzam, S.M. de Toledo, J.B. Little. Direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from alpha-particle irradiated to nonirradiated cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98, pp 473– 478, 2001.

[15] H. Zhou, G. Randers-Pehrson, C.R. Geard, D.J. Brenner, E.J. Hall, T.K. Hei. Interaction between radiation-induced adaptive response and bystander mutagenesis in mammalian cells. Radiat. Res. 160, pp 512– 516, 2003.

[16] E.I. Azzam, S.M. de Toledo, D.R. Spitz, J.B. Little. Oxidative metabolism modulates signal transduction and micronucleus formation in bystander cells from alpha-particle-irradiated normal human fibroblast cultures. Cancer Res. 62, pp 5436– 5442, 2002.

[17] W. F. Morgan. Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation? Oncogene 22, pp 7094–7099, 2003.

[18] H. Nagasawa and J.B. Little. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha particles.Cancer Res., 52, pp 6394–6396, 1992.

[19] A. Deshpande, E.H. Goodwin, S.M. Bailey, B.L. Marrone, B.E. Lehnert. Alpha-particle-induced sister chromatid exchange in normal human lung fibroblasts: evidence for an extranuclear target. Radiat Res. 145(3), pp 260–267,1996.

[20] P. Narayanan, E. Goodwin and B. Lehnert. α particles initiate biological production of superoxide anions and hydrogen peroxide in human cells. Cancer Res., 57, pp 3963–3971, 1997.

[21] H. Nagasawa and J.B. Little. Unexpected sensitivity to the induction of mutations by very low doses of α-particle radiation: evidence for a bystander effect. Radiat. Res., 152, pp 552-557, 1999.

[22] L. Huo, H. Nagasawa and J.B. Little. HPRT mutants induced in bystander cells by very low fluences of alpha particles result primarily from point mutations. Radiat. Res., 156, pp 521–525, 2001.

[23] J.B. Little, H. Nagasawa, T. Pfenning and H. Vetrovs. Radiation-induced genomic instability: Delayed mutagenic and cytogenetic effects of x-rays and alpha particles. Radiat. Res., 148, pp 299–307, 1997.

[24] H. Zhou, G. Randers-Pehrson, C.A. Waldren, D. Vannais, E.J. Hall and T.K. Hei. Induction of a bystander mutagenic effect of alpha particles in mammalian cells.Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, pp 2099–2104, 2000.

[25] H. Matasumoto, S. Hayashi, M. Hatashita, K. Ohnishi, H. Shioura, T. Ohtsubo, R. Kitai, T. Ohnishi and E. Kano. Induction of Radioresistance by a Nitric Oxide-Mediated Bystander Effect. Radiat. Res., 155, pp 387–396, 2001.

[26] C. Shao, Y. Furusawa, M. Aoki, H. Matsumoto and K. Ando. Nitric oxide-mediated bystander effect induced by heavy-ions in human salivary gland tumour cells. Int. J. Radiat. Biol., 78, pp 837–844, 2002.

[27] C.L. Limoli, M.I. Kaplan, E. Giedzinski and W.F. Morgan. Attenuation of radiation-induced genomic instability by free radical scavengers and cellular proliferation. Free Radical Biol. Med., 31, pp 10–19, 2001.

[28] J.L. Redpath and M. Gutierrez. (2001). Kinetics of induction of reactive oxygen species during the post-irradiation expression of neoplastic transformation in vitro. Int. J. Radiat. Biol., 77, pp 1081–1085, 2001.

[29] H. Zhou, M. Suzuki, G. Randers-Pehrson, D. Vannais, G. Chen, J.E. Trosko, C.A. Waldren and T.K. Hei. Radiation risk to low fluences of alpha particles may be greater than we thought. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, pp 14410–14415, 2001.

[30] S.G. Sawant, G. Randers-Pehrson, C.R. Geard, D.J. Brenner and E.J. Hall. The bystander effect in radiation oncogenesis: I. Transformation in C3H 10T1/2 cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. Radiat. Res., 155, pp 397–401, 2001.

[31] K.M. Prise, O.V. Belyakov, M. Folkard and B.D. Michael. Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam. Int. J. Radiat. Biol., 74, pp 793–798, 1998.

[32] O.V. Belyakov, A.M. Malcolmson, M. Folkard, K.M. Prise and B.D. Michael. Direct evidence for a bystander effect of ionizing radiation in primary human fibroblasts. Br. J. Cancer, 84, pp 674–679, 2001.

[33] S.G. Sawant, W..Zheng, K.M. Hopkins, G. Randers-Pehrson, H.B. Lieberman and D.J. Hall. The radiation-induced bystander effect for clonogenic survival. Radiat. Res., 157, pp 361–364, 2002.

[34] L.J. Wu, G. Randers-Pehrson, A. Xu, C.A. Waldren, C.R. Geard, Z. Yu and T.K. Hei. Targeted cytoplasmic irradiation with alpha particles induces mutations in mammalian cells. PNAS 96, pp 4959-64, 1999.

[35] H. Nagasawa, L. Huo and J.B. Little. Increased bystander mutagenic effect in DNA double-strand break repair-deficient mammalian cells.Int. J. Radiat. Biol., 79, pp 35–41, 2003.

[36] R.W Howell and A. Bishayee. Bystander effects caused by nonuniform distributions of DNA-incorporated 125 I. Micron, 33, 127–132, 2002.

[37] F. M. Lyng, P. Maguire, B. McClean, C. Seymour and C. Mothersill. The involvement of calcium and MAP kinase signaling pathways in the production of radiation-induced bystander effects. Radiat. Res. 165, pp 400-409, 2006.

[38] R. Iyer, B. E. Lehnert and R. Svennson. Factors underplaying the cell growth-related bystander responses to alpha particles. Cancer Res. 60, pp 1290-1298, 2000.

[39] M. H. Barcellos-Hoff and A. L. Brooks. Extra cellular signaling through the microenvironment: A hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects, and genomic instability. Radiat. Res. 156, pp 618-627, 2001.

[40] R. E. Rugo, M. B. Secretan and R. H. Schiestl. X radiation causes a persistent induction of reactive oxygen species and a delayed reinduction of TP53 in normal human diploid fibroblasts. Radiat. Res. 158, pp 210-219, 2002.

[41] C. L. Limoli, E. Giedzinski, W. F. Morgan, S. G. Swarts, G. D. Jones and W. Hyun. Persistent oxidative stress in chromosomally unstable cells. Cancer Res. 63, pp 3107-3111, 2003.

[42] International Commission On Radiological Protection, publication 26, Pergamon Press, 1977.

[43] Nazaroff-Nero. Radon and it’s decay products in indoor air. John Wiley & Sons, New York, p 6, 1988.

[44] D. Nikezic and N. Stevanović. Room model with three modal distribution of attached radon progeny. Health Physics 87(4), pp 405-409, 2004.

[45] T. Mercer. The effect of particle size on the escape of recoiling RaB atoms from particulate surfaces, Health Physics 31, pp173-175, 1976.

[46] N. Stevanovic, D. Nikezic and A. Djordjevich. The recoil factor of 214Pb. Journal of Aerosol Science 35(8), pp 1041-1050, 2004.

[47] D. Nikezic and N. Stevanovic. Influence of variability of 214Pb recoil factor on lung dose. Radiation Protection Dosimetry 109, pp 197-199, 2004.

[48] D. Nikezic and K.N.Yu. Modelling radon progeny behaviour on surfaces and note on radon retrospective dosimetry. Radiation Protection Dosimetry, 82, pp 141-146, 1999.

[49] D. Nikezic and K.N.Yu. Relationship between the Activity of 210Po incorporated in the surface of an object and potential α-energy concentration. Journal of Environmental Radioactivity, 47, 45-55, 1999.

[50] T. Chan, M. Lippmann. Experimental measurements and empirical modeling of the regional deposition of inhaled particles in humans, Amm. Ind. Hyg Association Journal 41, p 339, 1980.

[51] T. Mercer. The deposition model of the task group on lung dinamics: A Comparasion with the recent experimental data, Health Physics 29, p 673, 1975.

[52] K.N. Wise. Dose conversion factors for Radon daughters in under ground and open cut mine atmospheres, Health Physics 43, 1982.

[53] ICRP66. Human respiratory tract model for radiological protection. A report of a Task group of the International commision on Radiological protection. Pergamon Press. New York; 1994.

[54] D. Krstić. Vertikalna raspodela radionuklida Cs-137 u tlu okolone Kragujevca početkom 21. veka i proračun efektivne doze. Kragujevac, str. 115-118, 2006.

[55] J. Sabol and P.S. Wang. Radiation Protection Dosimetry. World Scientific. Printed in Singapore, pp 60-61, 1995.

[56] ICRP60. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Oxford, Pergamon Press, icrp Publication 60, 1991.

[57] ICRP26. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Oxford, Pergamon Press, icrp Publication 26, 1977.

[58] ICRP103. International Commission on Radiological Protection. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Oxford, Pergamon Press, icrp Publication 103, 2007.

[59] H. H. Rossi, M. Zaider. Microdosimetry and Its Applications. Springer, New York, pp 1-158, 1996.

[60] A.M. Kellerer, D. Chmelevsky. Concepts of microdosimetry. II. Probability distributions of the microscopic variables. Radiat. Environ. Biophys. 12, pp 205-216, 1975.

[61] D. Marinković, N. Tucaković, V. Kekić. Genetika. Naučna knjiga, Beograd, str. 161-189, 1981.

[62] D. Frankenberg, M. Frankenberg-Schwagwr, M. Bloecher and R. Harbich. Evidence for DNK double strand breaks as the critical lesion in yaest cells irradiated with sparsely or densely ionizing radiation under oxic or anoxic conditions. Radiat. Res., vol. 88, pp. 524-532, 1981.

[63] D. T. Goodhead. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered demage in DNK. Int. J. Radiat. Biol., vol. 65(1), pp. 7-17, 1994.

[64] B. Stenerlow, E. Hoglund, J. Carlsson and E. Blomquist. Rejoining of DNK fragmebts produced by radiation of different linear energy transfer. Int. J. Radiat. Biol. Vol. 76(4), pp 549-557, 2000.

[65] E. Pastwa, R. D. Neumann, K. Mezhevaya and T. A. Winters. Repair of Radiation-induced DNK double-strand breaks is dependent upon radiation quality and the structural complexity of double-strand breaks. Radiat. Res. Vol. 159, pp 251-261, 2003.

[66] D. E. Lea, Actions of radiation on living cells. 2nd edition, Cambridge Univ. Press, New York, 1995.

[67] J. Turner. Atoms, Radiation, and Radiation protection. John Wiley &Sons, Inc. New York, 1995.

[68] S. Agosteo, P. Colautti, A. Fazzi, D. Moro and A. Pola. A solid state microdosimetar based on a monolithic silicon telescope. Radiation Protection Dosimetry, Oxford Univ. Press, New York, pp 382-387, 2006.

[69] B. Grosswendt, S. Pszona and A. Bantsar and H. Nikjoo. New descriptors of radiation quality based on nanodosimetry, a first approach. Radiation Protection Dosimetry, Oxford Univ. Press, New York, pp 432-44, 2007.

[70] S. Endo, K.Tanaka, K. Fujikawa, T. Horiguchi et.al. Mocrodosimetry on a mini-reactor UTR-KINKI for educational uses and biological researches. J. Radiat. Res., 50(1), pp 83-7, 2009.

[71] M. A. Hill, D. L. Stevens, M. Kadhim, M. Blake-James, A. J. Mill and D. T. Goodhead. Evidence of an adaptive response targeting DNA nonhomologous end joining and its transmission to bystander cells. Cancer Res., pp 8498-506, 2010.

[72] S. Agosteo and A. Pola. Silicon microdosimetry. Radiat Prot Dosimetry, Oxford Univ. Press, New York, 143(2-4), pp 409-15, 2011.

[73] W. B. Li. Calculation of DNA strand breakage by neutralization effect after ^{125}I decays in a synthetic oligodeoxynucleotide using charge transfer theory. Radiation Protection Dosimetry, Oxford Univ. Press, New York, pp 89-95, 2006.

[74] S. Agosteo, P. Colautti, I. Fanton, A. Fazzi, M.V. Introini, D. Moro, A. Pola and V. Varoli. Study of a solid state microdosemeter based on a monolithic silicon telescope:

irradiations with low-energy neutrons and direct comparison with a cylindrical tepc. Radiation Protection Dosimetry, Oxford Univ. Press, New York, pp 1-4, 2010.

[75] T. C. Chao, Y. S. Huang, F. Y. Hsu, Y. Hsiao, C. C. Lee and C. J. Tung. Cellular dosimetry and microdosimetry for internal electron emitters.Radiation Protection Dosimetry, Oxford Univ. Press, New York, pp 1-5, 2010.

[76] H. Fakir, W. Hofmann, R. K. Sachs. Modeling progression in radiation-induced lung adenocarcinomas. Radiat Environ Biophys 49, pp 169-176, 2010.

[77] W.Hofmann, M.G.Ménache, D.J.Crawford-Brown, R.S.Caswell and L.R.Karam. Modeling energy deposition and cellular radiation effects in human bronchial epithelium by radon progeny alpha particles. Health Phys. 78, pp 377-393, 2000.

[78] W. Hofmann, T.B. Martonen and M.G. Ménache. A dosimetric model for localized radon progeny acccumulations at tracheobronchial bifurcations. Radiat. Prot. Dosim. 30, pp 245-259, 1990.

[79] I. Balásházy, W. Hofmann. Quantification of local deposition patterns of inhaled radon decay products in human bronchial airway bifurcations. Health Phys. 78, pp 147-158, 2000.

[80] H. Fakir, W. Hofmann and I. Aubineau-Laniece. Modelling the effect of non-uniform radon progeny activities on transformation frequencies in human bronchial airways. Radiat Prot Dosimetry 121(3), pp 221-235, 2006.

[81] I. Balásházy, W. Hofmann and T. Heistracher. Computation of local enhancement factors for the quantification of particle deposition patterns in airway bifurcations. J Aerosol Sci 30, pp 185–203, 1999.

[82] D. Nikezić and K. N. Yu. Absorbed fraction of alpha particle emitted in bifurcation regions of the human tracheo – bronchial free. Radiation Environ Biophys 42, pp 49-53, 2003.

[83] D. Nikezić, B. Novaković, K. N. Yu. Absorbed fraction of radon progeny in human bronchial airways with bifurcation geometry. International Journal of Radiation Biology, vol. 79, no. 3, Taylor & Francis Ltd, Health Sciences, pp 175-180, 2003.

[84] B. Jovanović, D. Nikezić, N. Stevanović. Applied mathematical modeling for calculating the probability of the cell killing per hit in the human lung. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry,Volume 290, Number 3, pp 607-613, DOI: 10.1007/s10967-011-1331-4, 2011.

[85] MATHEMATICA®, Raspoloživo na web stranici http://wolfram.com

[86] B. Jovanović, D. Nikezić. Probability of bystander effect induced by alpha-particles emitted by radon progeny using the analytical model of tracheobronchial tree. Radiation Protection Dosimetry 142(2-4), pp 168-73, 2010.

[87] B. Jovanović, D. Nikezić. Probability of bystander effect per mSv induced by α-particle radiation. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 289(3), pp751-755, 2011.

[88] B. Jovanović, D. Nikezić. Dependence of the probability of biological effects per hit, induced by radiation emitted by 222Rn, from alpha particle energies and the geometry of tracheobronchial tree. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry 289(3), pp 939-944, 2011.

[89] R.R. Mercer, M.L. Russel, J.D. Crapo. Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. Health Phys 61, pp 117–130, 1991.

[90] W. Hofman, M.G. Menache, D.J. Crawford-Brown, R.S. Caswell, L.R. Karam. Modeling energy deposition and cellular radiation effects in human bronchial epithelium by radon progeny alpha particles. Health Phys 78, pp 377-393, 2000.

[91] D. Nikezic, K.N. Yu. Microdosimetric calculation of absorption fraction and the resulting dose conversion factor for radon progeny. Radiat Environ Biophys. 40(3), pp 207-211, 2001.

[92] D. Nikezic, N. Stevanovic. Room model with three modal distributions of attached radon progeny. Health Physics 87, pp 405-409, 2004.

[93] D. Nikezic, B.M.F. Lau, N. Stevanovic, K.N. Yu. Absorbed dose in target cell nuclei and dose conversion coefficient of radon progeny in the human lung. Journal of Environmental Radioactivity 89, pp 18-29, 2006.

[94] J. Osterreicher, K.M. Prise, B.D. Michael, J. Vogt, T. Butz, J.M. Tanner. Radiation-induced bystander effects: Mechanisms, biological implications, and current investigations at the Leipzig LIPSION facility. Strahlenther Onkol 179,pp 69-77 Review, 2003.

[95] K.M. Prise, O.V. Belyakov, H.C. Newman, S. Patel, G. Schettino, M. Folkard, B.D. Michael. Nontargeted effects of radiation: bystander responses in cell and tissue models. Radiat. Prot. Dosimetry 99, pp 223-226, 2002.

[96] S.G. Sawant, W. Zheng, K.M. Hopkins, G. Randers-Pehrson, H.B. Lieberman, E.J. Hall. The radiation-induced bystander effect for clonogenic survival. Radiat Res 157, pp 361-364, 2002.

[97] K.M. Prise, O.V. Belyakov, M. Folkard, B.D. Michael. Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam. Int J Radiat Biol 74, pp 793-798, 1998.

[98] R. Iyer, B.E. Lehnert. Alpha-particle-induced increases in the radioresistance of normal human bystander cells. Radiat Res 157, pp 3-7, 2002.

[99] H. Nagasawa, J.B. Little. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. Cancer Res 52, pp 6394-6396, 1992.

[100] C. Mothersill, C. Seymour. Radiation-induced bystander effects: evidence for an adaptive response to low dose exposures? Dose-Response, 4(4), pp 283–290, 2006.

[101] K.H. Tom, Z. Hongning, N.I. Vladimir, H. Mei, B.L. Howard, J.B. David, A.A. Sally and R.G. Charles. Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model. JPP 60, pp 943–950, 2008.

[102] Z. Ying et. al. Ionizing radiation-induced bystander mutagenesis and adaptation: Quantitative and temporal aspects. Mutation Research 671, pp 20-25, 2009.

[103] S.A. Lorimore, M.A. Kadhim, D.A. Pocock, D. Papworth, D.L. Stevens, D.T. Goodhead and E.G. Wright. Chromosomal instability in the descendants of unirradiated surviving cells after α-particle irradiation. Proc Nat Acad Sci USA 95, pp 5730-5733, 1998.

[104] C.B. Seymour and C. Mothersill. Delayed expression of lethal mutations and genomic instability in the progeny of human epithelial cells that survived in a bystander killing environment. Radiat Oncol Investig 5, pp 106–110, 1997.

[105] G.E. Watson, S.A. Lorimore, D.A. Macdonald and E.G. Wright. Chromosomal instability in unirradiated cells induced in vivo by a bystander effect of ionizing radiation. Can Res 60, pp 5608–5611, 2000.

[106] H. Nikjoo and I.K. Khvostunov. Biophysical model of the radiation-induced bystander effect. International Journal of Radiation 79, pp 43-52, 2003.

[107] C. Mothersill, C.B. Seymour. Bystander and delayed effects after fractionated radiation exposure. Radiat Res.158, pp 626–633, 2002.

[108] F.M. Lyng, C.B. Seymour, C. Mothersill. Early events in the apoptotic cascade initiated in cells treated with medium from the progeny of irradiated cells. Radiat Prot Dosimetry.99, pp 169–172, 2002.

[109] J.E. Trosko. Hierarchical and cybernetic nature of biologic systems and their relevance to homeostatic adaptation to low-level exposures to oxidative stress-inducing agents. Environ Health Perspect. 106(Suppl 1), pp 331–339, 1998.

[110] F.M. Lyng, C.B. Seymour, C. Mothersill. Initiation of apoptosis in cells exposed to medium from the progeny of irradiated cells: a possible mechanism for bystander-induced genomic instability? Radiat. Res.157, pp 365–370, 2002.

[111] F.M. Lyng, C.B. Seymour, C. Mothersill. Production of a signal by irradiated cells which leads to a response in unirradiated cells characteristic of initiation of apoptosis. Br J Cancer. 83, pp 1223–1230, 2000.

[112] H. Nagasawa, L. Huo, J.B. Little. Increased bystander mutagenic effect in DNA double-strand break repair-deficient mammalian cells. Int J Radiat Biol. 79, pp 35–41, 2003.

[113] C. Mothersill, R.J. Seymour and C.B. Seymour. Bystander effects in repair deficient cell lines. Radiat. Res. 161, pp 256–263, 2004.

[114] M. Ojima, H. Eto, N. Ban and M. Kai. Radiation-induced bystander effects induce radioadaptive response by low-dose radiation. Radiat Prot Dosimetry 146(1-3), pp 276-279, 2011.

[115] M.A. Hill, D.L. Stevens, M. Kadhim, M. Blake-James, A.J. Mill, and D.T. Goodhead. Experimental techniques for studying bystander effects *in vitro* by high and low-LET ionising radiation. Radiat Prot Dosimetry 122(1-4), pp 260-265, 2006.

ДОДАТАК

PROGRAM FORMING_SORTED

```
!PROGRAM RAZVIJEN DA BI SE JEZGRA FORMIRALA, AUTOMATSKI SORTIRANA
!CELL NUCLEII ARE FORMED AS SORTED
REAL MASA_TARGET  !MASA JEZGRA
real (8) PI

ALLOCATABLE XJ(:),YJ(:),ZJ(:)
ALLOCATABLE XJSORTED(:),YJSORTED(:),ZJSORTED(:) !SORTIRANA JEZGRA PO
RASTUCEM Z

OPEN(10,FILE='Ulaz2.dat')
OPEN(20,FILE='BBVsecretory_sorted.DAT')

READ(10,*) EALFA
READ(10,*) RJ                !POLUPRECNIK JEZGRA
READ(10,*) R1R,R2R           !POLUPRECNICI CILINDRA IZMEDJU KOJIH SU
OSETLJIVA JEZGRA
READ(10,*) R1,R2    !Radii of the cylinders where are centers of cell nuclei
READ(10,*) RC                !UNUTRASNJI POLUPRECNIK CEVI
READ(10,*) RSTART_I,REND_I !POLUPRECNICI POCETKA I KRAJA IZVORA
READ(10,*) AKTIVNOST
READ(10,*) PROCENAT_JEZGARA

PI=4.*ATAN(1.)
PRINT *, ' PI', PI
VJEZGRA=(4./3.)*PI*RJ**3

DENSITY=1.045  !DENSITY IN g/cm3
VOLUM_TARGET=4./3.*PI*RJ**3          !IN micro m^3
VOLUM_TARGET=VOLUM_TARGET*1.e-12  ! IN CM^3

MASA_TARGET=VOLUM_TARGET*DENSITY !in grams
MASA_TARGET=MASA_TARGET*1.E-3          ! in kg
PRINT *, 'MASA TARGET u kg',  MASA_TARGET

  GIVENDISTANCE=2.*RJ
  ZMAX=1000.                 !VISINA CILINDRA JE 1 mm tj 1000 micrometara

  VMETE=PI*(R2R**2-R1R**2)*ZMAX

  NJEZGARA=INT(VMETE/VJEZGRA*PROCENAT_JEZGARA)

print *,
'VMETE,VJEZGRA,PROCENAT_JEZGARA',VMETE,VJEZGRA,PROCENAT_JEZGARA

PRINT *, 'NJEZGARA',NJEZGARA
pause
```

```
ALLOCATE (XJ(NJEZGARA),YJ(NJEZGARA),ZJ(NJEZGARA))
ALLOCATE
(XJSORTED(NJEZGARA),YJSORTED(NJEZGARA),ZJSORTED(NJEZGARA))

        ! KREIRAMO ZADATI BROJ JEZGARA, TJ META
        !call random_seed()

CALL TACKA(XJSORTED(1),YJSORTED(1),ZJSORTED(1))

        DO  I=2,NJEZGARA ! FORMIRA JEZGRA CELIJA
        XJ=XJSORTED
        YJ=YJSORTED
        ZJ=ZJSORTED

        PRINT *, I  !i je broj jezgra
        555 CALL TACKA(XPROBA,YPROBA,ZPROBA)
!SADA TREBA NACI ONA JEZGRA IZ SORTIRANOG NIZA KOJA SU U  INTERVALU
ZPROBA+-GIVENDISTANCE
 ZDONJE=ZPROBA-GIVENDISTANCE
 IF(ZDONJE<0.)ZDONJE=0.
 ZGORNJE=ZPROBA+GIVENDISTANCE
 IF(ZGORNJE>=ZMAX)ZGORNJE=ZMAX

J=1
DO
IF(ZDONJE<ZJSORTED(J))EXIT
J=J+1
IF(J>=NJEZGARA)EXIT
END DO
IMIN=J

DO
IF(ZGORNJE<ZJSORTED(J))EXIT
J=J+1
IF(J>=NJEZGARA)EXIT
END DO
IMAX=J

!PRINT *, 'IMIN,IMAX',IMIN,IMAX
!PAUSE

        K=IMIN

        DO
        K=K+1
        IF(K>=IMAX)EXIT
        DISTANCE=SQRT((XPROBA-XJSORTED(K))**2+(YPROBA-
YJSORTED(K))**2+(ZPROBA-ZJSORTED(K))**2)
```

```
        !PRINT *, 'DISTANCE', DISTANCE
        IF(DISTANCE>GIVENDISTANCE)THEN
        CYCLE
        ELSE
GO TO 555
        END IF
        END DO
J=1
        DO
        IF(J>=I)EXIT
        IF(ZPROBA<=ZJSORTED(J))EXIT
        J=J+1
        END DO
XJSORTED(J)=XPROBA
YJSORTED(J)=YPROBA
ZJSORTED(J)=ZPROBA
DO K=J+1,I
XJSORTED(K)=XJ(K-1)
YJSORTED(K)=YJ(K-1)
ZJSORTED(K)=ZJ(K-1)
END DO
 END DO
DO I=1,NJEZGARA
write(20,*)XJSORTED(I),YJSORTED(I),ZJSORTED(I)
END DO

CONTAINS

SUBROUTINE TACKA(X,Y,Z)
!DAJE KOORDINATE SLUCAJNE TACKE IZMEDJU DVA CILNDRA
   CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
        RSLJ=R1+(R2-R1)*SQRT(SLBR)  !OVDE SU RASPOREDJENI CENTRI JEZGARA
        CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
        FISLJ=2.*PI*SLBR
        X=RSLJ*COS(FISLJ)
        Y=RSLJ*SIN(FISLJ)
        CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
        Z=ZMAX*SLBR
END SUBROUTINE TACKA
END
```

PROGRAM UMNOZAVANJE

```
! SLUZI DA SE RANIJE FORMIRANA JEZGA SADA PRESLIKAJU
! NA VECOJ VISINI.
!RANIJE FORMIRANA JEZGRA SU BILA U OPSEGU OD 0 DO 1000 MICROMETRA
!SADA TO MULTIPLICIRAM ZA VECE VISINI

INTEGER FAKTOR_UMNOZAVANJA
PRINT *, 'UNESI VISINU-TJ DUZINU BRONHIJE CELOBROJNI  mm '
READ *,VISINA
FAKTOR_UMNOZAVANJA=INT(VISINA)
PRINT *, ' INPUT 10 FOR BBVSECRETORY'
PRINT *, ' INPUT 20 FOR BBVBASAL'
PRINT *, ' INPUT 30 FOR BBMSECRETORY'
READ *, ICITA
OPEN (10, FILE='BBVSECRETORY_SORTED.DAT')
OPEN (20, FILE='BBVBASAL_SORTED.DAT')
OPEN (30, FILE='BBMSECRETORY_SORTED.DAT')
OPEN (100,FILE='BBVSECRETORY_SORTED_UMNOZENI.DAT')
OPEN (200,FILE='BBVBASAL_SORTED_UMNOZENI.DAT')
OPEN (300,FILE='BBMSECRETORY_SORTED_UMNOZENI.DAT')
IPISE=10*ICITA
K=1
DO WHILE (IO==0)
READ(ICITA,*,IOSTAT=IO) x
K=K+1
END DO
K=K-2    !KK JE BROJ REDOVA U FAJLI ICITA
PRINT *,' NUMBER OF LINES IN FILE ICITA IS ',  K
NJEZGARA=FAKTOR_UMNOZAVANJA*K
PRINT *, 'NJEZGARA ',NJEZGARA
ALLOCATE (XJ(NJEZGARA),YJ(NJEZGARA),ZJ(NJEZGARA))
REWIND  ICITA
DO I=1,K
READ(ICITA,*)XJ(I),YJ(I),ZJ(I)
WRITE(IPISE,*)XJ(I),YJ(I),ZJ(I)
END DO
DO N=1,FAKTOR_UMNOZAVANJA-1
 DO I=1,K
  XJ(I+K*N)=XJ(I)
  YJ(I+K*N)=YJ(I)
  ZJ(I+K*N)=ZJ(I)+1000.*FLOAT(N)
  WRITE(IPISE,*)XJ(I+K*N),YJ(I+K*N),ZJ(I+K*N)
 END DO
END DO
END
```

PROGRAM MC_BYSTANDER

```
!program namenjen proracunu VEROVATNOCE POJAVE BYSTANDER EFEKTA
!RACUNA AF U GEOMETRIJI BIFURKACIJE

INTEGER ZNAK
ALLOCATABLE RASTO(:),ENERGIJA(:),ZAM(:)
DIMENSION ENSRIM(79),SP(79)
COMMON/OSE/RC,DUBINA,RD,YSL
OPEN(10,FILE='ULAZ_MC_BIF.DAT')
OPEN(30,FILE='PROBNI_IZLAZ6.DAT')
OPEN(40,FILE='PROBNI_IZLAZ7.DAT')
open(50,file='let.dat')
open(55,file='verovat.dat')
        OPEN(235,FILE='TACKESL.DAT')
open(300,file='rastojanje_bystand.dat')
open(350,file='bystand_po_formuli.dat')
READ(10,*) EALFA
READ(10,*) RM1,RM2              !RASTOJANJA DO POCETKA I KRAJA OSETLJIVOG
SLOJA OD UNUTRASNJE POVRSINE CILINDRA
READ(10,*) RC,RG,RD             !UNUTRASNJI PRECNICI CEVI; RC CENTRALNI,
RD DONJI DESNI I LEVI  CILINRI DATI U CM
                                        !RG POLUPRECNIK GORNJEG CILINDRA
READ(10,*) RSTART,REND          !RASTOJANJA DO POCETKA I KRAJA IZVORA OD
UNUTRASNJE POVRSINE CILINDRA
READ(10,*) HG,HC,HD             !VISINE CILINDARA DATI U CM-
GORNJI,CENTRALNI,DONJI
READ(10,*) UGAOG,UGAOD          !POLU UGAO GRANANJA U STEPENIMA, PREMA
ICRP66 ZA GORNJI I DONJI CILINDAR

DO  I=1,79
READ(50,*) ENSRIM(I),S1,S2
SP(I)=S1+S2
END DO
broj=10000.
PI=4.*ATAN(1.)
UGAOG=UGAOG*PI/180.   !POLU-UGAO GRANANJA GORNJEG CILINDRA U
RADIJANIMA
UGAOD=UGAOD*PI/180.   !POLU-UGAO GRANANJA U RADIJANIMA
TKIV=0.00107                !KOLICNIK ZAUSTAVNIH MOCI
RC=RC/2.            !PRETVARANJE PRECNIKA U POLUPRECNIKE
RD=RD/2
RG=RG/2.
HC=HC*10000.        !PRETVARANJE VISINA U MICROMETRE
HG=HG*10000.
HD=HD*10000.
RC=RC*10000.        !PRETVARANJE POLUPRECNIKA U MICROMETRE
RD=RD*10000.
RG=RG*10000.
```

```
RSTART_I1=RD+RSTART
REND_I1=RD+REND

!print *, '         odredjivanje ugla beta pod kojim se sece centralni cilindar u donjem delu'
alfa=ugaod
!odredjivanje ugla beta pod kojim se sece centralni cilindar
betad =(2.*rd/rc-cos(ugaod))/sin(ugaod)
betad=1./betad
betad=atan(betad)

!print *, 'betad', betad*180./pi

!AELLIPS=RD/COS(GAMA)
AELLIPS=RC/2./SIN(BETAD)        !POLUOSE ELLIPSE GDE SE SPAJAJU CILINDRI I
ELLIPSOID
BELLIPS=RD
POVRSELIPS= PI*    AELLIPS*BELLIPS  !POVRSINA ELIPSE
dubina=rc/tan(betad)  !DUBINA TACKE U KOJOJ SE SPAJAJU CILINDRI
print *, 'dubina,RC,UGAOD',dubina,RC,UGAOD
deltaz=(rc*cos(ugaod)-RD)/SIN(ugaod)  !UGAOD=ALFA  BETAD=BETA
DELTAZG=HC+(RG-RC*COS(UGAOG))/SIN(UGAOG)
YINT=(-DELTAZ*SIN(BETAD)-
RC*COS(BETAD))/(SIN(BETA)*COTAN(UGAOD)+COS(BETAD))
ZINT=COTAN(UGAOD)*YINT+DELTAZ
!if(DUBINA**2-RC**2 <0.)
!print *,'1',DUBINA**2-RC**2
EXCENTRI=SQRT(ABS(DUBINA**2-RC**2))/RC          !EKSCENTRICITET ELIPSE
!povrsinaelipse=2.*pi*rc**2+2.*pi*rc*dubina/EXCENTRI*asin(EXCENTRI)
POVRSMOJ=4./3.*PI*(2.*RC**2+DUBINA**2)/2. !OVO JE POVRSINA ELIPSOIDNOG
DELA BIFURKACIONE OBLASTI
!OD NJE TREBA ODUZETI POVRSINU ELIPSI

ACTIVEPOVRS= POVRSMOJ-2.*POVRSELIPS  !nije potpuno tacno. aktivna povrsina je
nesto manja
!kako tacno izracunati povrsinu preseka elipsoida i cilindra pod uglom
!Mogao bih da primenim MMK na racunanje te povrsine

POVRSCIL_C=2.*PI*RC*HC  !POVRSINA CENTRALNOG CILINDRA
POVRSCIL_D=2.*PI*RD*HC          !POVRSINA CILINDRA DONJE GRANE
TOTAL_POVRS=ACTIVEPOVRS+POVRSCIL_C+2*POVRSCIL_D
!UKUPNA POVRSINA SA KOJE SE EMITUJU ALFA CESTICE, CENTRALNI, DONJA
DVA CILINDRA I BIF. OBLAST
DEO1=POVRSCIL_C/TOTAL_POVRS                !DEO POVRSINE KOJI PRIPADA
CENTRALNOM CILINDRU
DEO2=ACTIVEPOVRS/TOTAL_POVRS   !DEO POVRSINE KOJI PRIPADA
BIFURKACIONOJ OBLASTI
DEO3=POVRSCIL_D/TOTAL_POVRS      !DEO POVRSINE KOJI PRIPADA DONJIM
CILINDRIMA
DEO4=DEO3
!PRINT *,'DELOVI', DEO1,DEO2,DEO3,DEO4
```

```
!DEO1=1.       !AKO SE AKTIVIRA OMOGUCUJE IZBOR POLAZNE TACKE SAMO U
CILINDRICNOM DELU

OSA1=RC+RSTART          !POLUOSE PRVOG ELIPSOIDA
OSA2=DUBINA+RSTART
OSA3=RC+REND            !POLUOSE DRUGOG ELIPSOIDA
OSA4=DUBINA+REND
OSA5=RC+RM1
OSA6=DUBINA+RM1
OSA7=RC+RM2
OSA8=DUBINA+RM2
!CITA  ENERGIJE I RASTOJANJA
IF(EALFA==6.)THEN
   ICITA=30
   ELSE
        ICITA=40
        END IF
K=1
DO WHILE (IO==0)
READ(ICITA,*,IOSTAT=IO) x
K=K+1
END DO
KK=K-2    !KK JE BROJ REDOVA U FAJLI ICITA
ALLOCATE (RASTO(KK),ENERGIJA(KK),ZAM(KK))
REWIND ICITA
DO J=1,KK
READ(ICITA,*)RASTO(J),ENERGIJA(J),ZAM(J)
END DO
DOMET=MAXVAL(RASTO)
A=DOMET                                  !A=DOMET ALFA CESTICA U TKIVU
PRINT *, 'DOMET ALFA CESTICE U TKIVU',DOMET
PRINT *, 'UNESI BROJ POGODAKA ZA PROCENU AF'
READ *, NZADAT
!NZADAT=20
!call random_seed()
EAPSORBOVANA_U=0.
NPOG=0
NSIMU=0
NELIPS=0      !BROJ CESTICA EMITOVAN IZ  ELIPSOIDNOG DELA
NCILI=0              !BROJ CESTICA EMITOVAN IZ  CILINDRICNOG DELA

        RSTART_I=RC+RSTART
        REND_I=RC+REND
        !PRINT *, 'RSTART_I, REND_I',RSTART_I, REND_I
!podaci potrebni za translaciju  i rotaciju u koordinatnom sistemu levog cilindra
OAPRIM=HD+RD*COTAN(UGAOD)
TRAN_POY=-DELTAZ*TAN(UGAOD)-OAPRIM*SIN(UGAOD)
TRAN_POZ=-OAPRIM*COS(UGAOD)
```

```
!BIRANJE SLUCAJNE TACKE U IZVORU
!CALL RANDOM_SEED()

DO !GLAVNA PETLJA, UZIMA SE NOVA CESTICA

IF(NSIMU>=NZADAT)EXIT
NSIMU=NSIMU+1
PRINT *, 'NSIMU',NSIMU
INDIZBOR = 0   !AKO =1 , CENTRALNI CILINDAR, =2 BIF. OBLAST, =3, LEVI DONJI
=4 DESNI DONJI
!ODABIR SLUCAJNE TACKE
CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)

IF (SLBR<DEO1)THEN                !EMISIONA TACKA JE  U CENTRALNOM
CILINDRU
  PRINT *, '1', SLBR, DEO1
INDIZBOR=1
NCILI=NCILI+1
        CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
        FISL=2.*PI*SLBR             !ODREDJUJE KOORDINATE SLUCAJNE TACKE
        CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
        RSL=RSTART_I+(REND_I-RSTART_I)*SQRT(SLBR)
        XSL=RSL*COS(FISL)
        YSL=RSL*SIN(FISL)
        CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
        ZSL=HC*SLBR
        ELSE IF(SLBR>DEO1.AND.SLBR<(DEO1+DEO2) ) THEN
        PRINT *, 'TACKA SE BIRA U BIF. OBLASTI'
        INDIZBOR=2
        NELIPS=NELIPS+1
        !CALL TACKA_ELIPS(XSL,YSL,ZSL)
        CALL ELIPSOID(XSL,YSL,ZSL)
        !WRITE(235,*)XSL,YSL,ZSL
ELSE IF(SLBR>(DEO1+DEO2).AND.SLBR<(DEO1+DEO2+DEO3))THEN
PRINT *, 'TACKA SE BIRA U LEVOM DONJEM  CILINDRU'
INDIZBOR=3
CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
RSL=RSTART_I1+(REND_I1-RSTART_I1)*SQRT(SLBR)
CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
FISL=2.*PI*SLBR
XSL=RSL*COS(FISL)
YSL=RSL*SIN(FISL)
CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
ZSL=-HD*SLBR
ANOEF=-DUBINA
AKOEFPR=ANOEF/RD
ZPRAVA=AKOEFPR*YSL+ANOEF
IF(ZSL>ZPRAVA)CYCLE
ysl=-(rsl*sin(fisl)-(zsl-deltaz)*sin(ugaod))/cos(ugaod)
```

```
!WRITE(235,*)XSL,YSL,ZSL
ELSE
PRINT *, 'TACKA SE BIRA U DESNOM DONJEM CILINDRU'
INDIZBOR=4
RSL=RSTART_I1+(REND_I1-RSTART_I1)*SQRT(SLBR)
CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
FISL=2.*PI*SLBR
XSL=RSL*COS(FISL)
YSL=RSL*SIN(FISL)
CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
ZSL=-HD*SLBR
ANOEF=-DUBINA
AKOEFPR=-ANOEF/RD
ZPRAVA=AKOEFPR*YSL+ANOEF
   !WRITE(*,*) ZSL,ZPRAVA
IF(ZSL>ZPRAVA)CYCLE
ysl=(rsl*sin(fisl)-(zsl-deltaz)*sin(ugaod))/cos(ugaod)
!WRITE(235,*)XSL,YSL,ZSL
END IF
WRITE(235,*)XSL,YSL,ZSL
 !ODABIR SLUCAJNOG PRAVCA
CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
 FI=2.*PI*SLBR                !FI JE SLUCAJNI PRAVAC
 CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
 TETA=ACOS(2.*SLBR-1.)
 ST=SIN(TETA)
 CT=COS(TETA)
 SF=SIN(FI)
 CF=COS(FI)
 PX=ST*CF
 PY=ST*SF
 PZ=CT
IF(INDIZBOR==2)THEN
CALL
PRAVA_ELIPS(INDELIPS,XSL,YSL,ZSL,RC,RC,DUBINA,PX,PY,PZ,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z2)
!PRINT *, 'Z1,Z2,INDELIPS',INDELIPS,Z1,Z2
!INDELIPS=0 ZNACI NE POGADJA ELIPSOID UOPSTE
!INDELIPS=1 ZNACI MOGUC PRESEK SA ELIPSOIDOM
!PRINT *, 'emisioni ugao TETA ',TETA*180./PI,pz
!PRINT *, 'ZSL,Z1,Z2',ZSL,Z1,Z2
 INDE=0
        IF(INDELIPS==0)THEN
        INDE=0                                  !SLUCAJ KADA PRAVA UOPSTE NE
SECE ELIPSOID I ONDA I NEMA PRESEKA SA VAZDUSNOM SUPLJINOM
        ELSE
        CALL PRESVAZ_EL(INDE)          !INDE=0 DIREKTNO U TKIVO, INDE=1
PROLAZI VAZDUSNU SUPLJINU
        END IF
PRINT *, ' INDE', INDE
```

```
IF(INDE==0) THEN  !DEO BLOKA KADA CESTICA IDE DIREKTNO U TKIVO U
ELIPSOIDNOM DELU
        NDIREKTNO=NDIREKTNO+1
        CALL
PRAVA_ELIPS(INDELIPS,XSL,YSL,ZSL,OSA5,OSA5,OSA6,PX,PY,PZ,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z
2)
!call akolinear1(xsl,ysl,zsl,x1,y1,z1,x2,y2,z2)
        D1=SQRT((XSL-X1)**2+(YSL-Y1)**2+(ZSL-Z1)**2)
        D2=SQRT((XSL-X2)**2+(YSL-Y2)**2+(ZSL-Z2)**2)

        RAST1=MIN(D1,D2)                !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ
CALLPRAVA_ELIPS(INDELIPS,XSL,YSL,ZSL,OSA7,OSA7,OSA8,PX,PY,PZ,X1,Y1,Z1,X
2,Y2,Z2)
        D1=SQRT((XSL-X1)**2+(YSL-Y1)**2+(ZSL-Z1)**2)
        D2=SQRT((XSL-X2)**2+(YSL-Y2)**2+(ZSL-Z2)**2)
        RAST2=MIN(D1,D2)
   RAST=MIN(RAST1,RAST2)      !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ
         IF(RAST<0.)THEN           !OSIGURAC
          NSIMU=NSIMU-1
          CYCLE
          END IF
        IF(RAST>DOMET)CYCLE
   NPOG=NPOG+1
   CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)
         print *, 'eupad',eupad
        call verovatnoce(spx)
        call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)
        PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand

        EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ
        DEOELIPS=DEOELIPS+EAJ

        CYCLE
        !pause

ELSE  !DEO BLOKA KADA CESTICA EMITOVANA U ELIPSOIDNOM DELU PROLAZI
KROZ VAZDUH
!SLUCAJ KADA JE INDE=1 TJ KADA NE IDE DIREKTNO U TKIVO A EMISIJA JE IZ
ELIPSOIDNOG DELA
NPREKO=NPREKO+1
D1=SQRT((XSL-X1)**2+(YSL-Y1)**2+(ZSL-Z1)**2)
D2=SQRT((XSL-X2)**2+(YSL-Y2)**2+(ZSL-Z2)**2)
```

```
rastv=abs(d1-d2)

print *, 'D1,D2,pre rastv',D1,D2, rastv

        IF(D1>D2)THEN
        XULAZ=X1   !TACKA PONOVNOG ULASKA U TKIVO
        YULAZ=Y1
        ZULAZ=Z1
        XIZLAZE=X2          !TACKA IZLASKA IZ TKIVA U ELIPSOIDNOM DELU
        YIZLAZE=Y2
        ZIZLAZE=Z2
        ELSE
        XULAZ=X2
        YULAZ=Y2
        ZULAZ=Z2
        XIZLAZE=X1
        YIZLAZE=Y1
        ZIZLAZE=Z1
        END IF

!PRINT *, 'XSL,YSL,ZSL,', XSL,YSL,ZSL
!PRINT *, ' TETA,FI', TETA*180./PI,FI*180./PI
!PRINT *, 'XULAZ, YULAZ,ZULAZ',XULAZ, YULAZ,ZULAZ
!PRINT *, 'XIZLAZ, YIZLAZ,ZIZLAZ',XIZLAZ, YIZLAZ,ZIZLAZ


IF(ZULAZ<0.)THEN
ISLUCAJ=3    !POGODJEN DONJI DEO CILINDRA ILI LEVI ILI DESNI CILINDAR
!POTREBNO JE PRVO NACI TACKU PONOVNOG ULASKA U ELIPSOIDNI DEO - TO
VEC IMAM GORE
!KOLIKO JE UDALJENJE ULAZNE TACKE  OD OSE CILINDRA AKO JE MANJE OD
RD ZNACI USLO JE U CILINDAR
!PRINT *, 'XSL,YSL,ZSL,', XSL,YSL,ZSL
!PRINT *, 'TETA,FI', TETA*180./PI,FI*180./PI

TPAR=YULAZ*SIN(UGAOD)+ZULAZ*COS(UGAOD)-DELTAZ*COS(UGAOD)
YNOR=TPAR*SIN(UGAOD)
ZNOR=DELTAZ+TPAR*COS(UGAOD)
UDALJ_LEVI=SQRT(XULAZ**2+(YULAZ-YNOR)**2+(ZULAZ-ZNOR)**2)



UDALJ_LEVI1=SQRT(XULAZ**2+(-YULAZ*COS(UGAOD)+(ZULAZ-
DELTAZ)*SIN(UGAOD))**2)
!PRINT *, 'UDALJ_LEVI,UDALJ_LEVI1,RD',UDALJ_LEVI,UDALJ_LEVI1,RD
```

```
TPARD=ZULAZ*COS(UGAOD)-DELTAZ*COS(UGAOD)-YULAZ*SIN(UGAOD)
YNORD=-TPARD*SIN(UGAOD)
ZNORD=DELTAZ+TPARD*COS(UGAOD)
UDALJ_DESNI=SQRT(XULAZ**2+(YULAZ-YNORD)**2+(ZULAZ-ZNORD)**2)



!PRINT *, 'UDALJ_DESNI,RD',UDALJ_DESNI,RD


IF(UDALJ_LEVI>RD.AND.UDALJ_DESNI>RD)THEN !POCETAK BLOKA KADA SE
CESTICA VRACA U ELIPSOIDNI DEO
!CESTICA EMITOVANA U ELIPSOIDNOM DELU I VRACA SE NATRAG U
ELIPSOIDNI DEO

RASTV=SQRT((XULAZ-XIZLAZe)**2+(YULAZ-YIZLAZe)**2+(ZULAZ-ZIZLAZe)**2)



PUT_EKV=RASTV*TKIV

        CALL
PRAVA_ELIPS(INDELIPS,XSL,YSL,ZSL,OSA5,OSA5,OSA6,PX,PY,PZ,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z
2)
!       call akolinear1(xsl,ysl,zsl,x1,y1,z1,x2,y2,z2)

        D1=SQRT((XSL-X1)**2+(YSL-Y1)**2+(ZSL-Z1)**2)
        D2=SQRT((XSL-X2)**2+(YSL-Y2)**2+(ZSL-Z2)**2)



!PRINT *, 'INDELIPS',INDELIPS
!!PRINT *, 'XULAZ,YULAZ,ZULAZ',XULAZ,YULAZ,ZULAZ
!PRINT *, 'X1,Y1,Z1',X1,Y1,Z1
!PRINT *, 'X2,Y2,Z2',X2,Y2,Z2


        RAST1=MAX(D1,D2)                        !RASTOJANJE DO ULASKA U
OSETLJIVI SLOJ

        CALL
PRAVA_ELIPS(INDELIPS,XSL,YSL,ZSL,OSA7,OSA7,OSA8,PX,PY,PZ,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z
2)
        !call akolinear1(xsl,ysl,zsl,x1,y1,z1,x2,y2,z2)


        D1=SQRT((XSL-X1)**2+(YSL-Y1)**2+(ZSL-Z1)**2)
        D2=SQRT((XSL-X2)**2+(YSL-Y2)**2+(ZSL-Z2)**2)
```

```
!       PRINT *, 'D1,D2',D1,D2
        RAST2=MAX(D1,D2)

        PRINT *, 'RAST1+PUT_EKV-RASTV',RAST1,PUT_EKV,RASTV
RAST1=RAST1+PUT_EKV-RASTV
RAST2=RAST2+PUT_EKV-RASTV

PRINT *, 'RAST1,RAST2', RAST1, RAST2
  RAST=MIN(rast1,rast2)    !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ

         IF(RAST<0.)THEN          !OSIGURAC
          NSIMU=NSIMU-1
          CYCLE
          END IF

        IF(RAST>DOMET)CYCLE
   NPOG=NPOG+1
  CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)
        print *, 'eaj ', eaj
        call verovatnoce(spx)

        call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand


        EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ
        DEOELIPS=DEOELIPS+EAJ
        CYCLE
END IF !KRAJ BLOKA KADA SE CESTICA VRACA U ELIPSOIDNI DEO


IF(UDALJ_LEVI<RD) THEN        !CESTICA BI TREBALA DA UDJE U LEVI
CILINDAR.
!TRANSLIRAM POLAZNE KOORDINATE
znak=-1
CALL
PRESCIL_KOSI(ZNAK,DELTAZ,UGAOD,RD,INDCIL,XPRES1,YPRES1,ZPRES1,XPRES
2,YPRES2,ZPRES2)

CALL TRAN_ROT(TRAN_POY,TRAN_POZ,-UGAOD,Ypres1,Zpres1,YM,ZM)
print *, 'xpres1, ym,zm',xpres1, ym,zm

CALL TRAN_ROT(TRAN_POY,TRAN_POZ,-UGAOD,Ypres2,Zpres2,YM,ZM)
print *, 'xpres2, ym,zm',xpres2, ym,zm
print *, 'tran_poy, tran_poz',tran_poy, tran_poz
```

```
CALL TRAN_ROT(TRAN_POY,TRAN_POZ,-UGAOD,YSL,ZSL,YSLPRIM,ZSLPRIM)

CALL TRAN_ROT(TRAN_POY,TRAN_POZ,-
UGAOD,YIZLAZE,ZIZLAZE,YIZLAZPRIM,ZIZLAZPRIM)
!transliram koordinate tacke pogodka u elipsoidni deo u koordinatni sistem vezan za levi
cilindar
CALL TRAN_ROT(TRAN_POY,TRAN_POZ,-UGAOD,YULAZ,ZULAZ,YPRIM,ZPRIM)

 print *, 'zprim ',zprim
  !call akolinear1(xsl,yslprim,zslprim,xizlaze,yizlazprim,zizlazprim,xulaz,yprim,zprim)
   print *, 'zprim 1 = ',zprim

!UGLOVU  FI I TETA SE TAKODJE MENJAJU PRI ROTACIJI
!PRORACUN UGLA FI=> FIPRIM I UGLA TETA=> TETAPRIM


TETAPRIM=ACOS(-SIN(TETA)*SIN(FI)*SIN(-UGAOD)+COS(TETA)*COS(-UGAOD))
FIPRIM=ACOS(SIN(TETA)*COS(FI)/SIN(TETAPRIM))



CALL PRESCIL(xulaz,yprim,zprim,TETAPRIM, FIPRIM, RD,INDCIL)
PRINT *, '1-KOORDINATE UDARA U CIL1', XCIL1,YCIL1, ZCIL1
PRINT *, '1-KOORDINATE UDARA U CIL2', XCIL2,YCIL2, ZCIL2

CALL PRESCIL(xsl,yslprim,zslprim,TETAPRIM,FIPRIM,RD,INDCIL)
PRINT *, '2-KOORDINATE UDARA U CIL1', XCIL1,YCIL1, ZCIL1
PRINT *, '2-KOORDINATE UDARA U CIL2', XCIL2,YCIL2, ZCIL2

CALL PRESCIL(xizlaze,yizlazprim,zizlazprim,TETAPRIM,FIPRIM,RD,INDCIL)
!PRINT *, '3-KOORDINATE UDARA U CIL1', XCIL1,YCIL1, ZCIL1
!PRINT *, '3-KOORDINATE UDARA U CIL2', XCIL2,YCIL2, ZCIL2
!PAUSE

RASTV=SQRT((XIZLAZE-XCIL)**2+(YIZLAZPRIM-YCIL)**2+(ZIZLAZPRIM-
ZCIL)**2)


PUT_EKV=RASTV*TKIV
!PRINT *, 'PUT_EKV',PUT_EKV

CALL PRESCIL(XULAZ,YPRIM,ZPRIM,TETAPRIM, FIPRIM,RD+RM1,INDCIL)

D1=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSLPRIM)**2+(ZCIL-ZSLPRIM)**2)


!PRINT *, 'KOORDINATE ULAZA U OSETLJIVI SLOJ', XCIL,YCIL, ZCIL
CALL PRESCIL(XULAZ,YPRIM,ZPRIM,TETAPRIM, FIPRIM, RD+RM2, INDCIL)
D2=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSLPRIM)**2+(ZCIL-ZSLPRIM)**2)
```

```
!PRINT *, 'KOORDINATE IZLASKA IZ OSETLJIVOG SLOJA', XCIL,YCIL, ZCIL

PRINT *, ' RASTOJANJA D1,D2', D1,D2


        RAST1=D1+PUT_EKV-RASTV
        RAST2=D2+PUT_EKV-RASTV
!       PRINT *, 'RAST1, RAST2',RAST1, RAST2

        RAST=MIN(RAST1,RAST2)          !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ

                print *, 'RAST,DOMET',RAST,DOMET

         IF(RAST<0.)THEN            !OSIGURAC
          NSIMU=NSIMU-1
          CYCLE
          END IF



   IF(RAST>DOMET)CYCLE
     NPOG=NPOG+1
        CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)
        call verovatnoce(spx)

        call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)
        PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand


        EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ

        PRINT *, ' APSORBOVANA ENERGIJA U LEVOM CILINDRU JE ', EAJ

CYCLE

END IF !KRAJ BLOKA KAD CESTICA ULAZI U LEVI CILINDAR

IF(UDALJ_DESNI<RD) THEN       !CESTICA ULAZI U DESNI CILINDAR


TETAPRIM=ACOS(-SIN(TETA)*SIN(FI)*SIN(UGAOD)+COS(TETA)*COS(UGAOD))
FIPRIM=ACOS(SIN(TETA)*COS(FI)/SIN(TETAPRIM))


CALL TRAN_ROT(-TRAN_POY,TRAN_POZ,UGAOD,YSL,ZSL,YSLPRIM,ZSLPRIM)
```

```
CALL TRAN_ROT(-
TRAN_POY,TRAN_POZ,UGAOD,YIZLAZE,ZIZLAZE,YIZLAZPRIM,ZIZLAZPRIM)
!transliram koordinate tacke pogodka u elipsoidni deo u koordinatni sistem vezan za desni
cilindar
CALL TRAN_ROT(-TRAN_POY,TRAN_POZ,UGAOD,YULAZ,ZULAZ,YPRIM,ZPRIM)

!PRINT *, 'XSL,YSLPRIM, ZSLPRIM',XSL,YSLPRIM, ZSLPRIM
!PRINT *, 'XSL,YIZLAZPRIM, ZIZLAZPRIM',XSL,YIZLAZPRIM, ZIZLAZPRIM
!print *, 'u levom sistemu xulaz,YPRIM,ZPRIM',xulaz,YPRIM,ZPRIM


CALL PRESCIL(XULAZ,YPRIM,ZPRIM,TETAPRIM,FIPRIM, RD, INDCIL)
!PRINT *,' INDCIL', INDCIL
!print *, 'xcil1,ycil1,zcil1',xcil1,ycil1,zcil1
!print *, 'xcil2,ycil2,zcil2',xcil2,ycil2,zcil2
!PRINT *, 'yKOORDINATE UDARA U CIL', XCIL,YCIL, ZCIL

RASTV=SQRT((XIZLAZE-XCIL)**2+(YIZLAZPRIM-YCIL)**2+(ZIZLAZPRIM-
ZCIL)**2)


PUT_EKV=RASTV*TKIV
!PRINT *, 'PUT_EKV',PUT_EKV

CALL PRESCIL(XULAZ,YPRIM,ZPRIM,TETAPRIM, FIPRIM,RD+RM1,INDCIL)

!PRINT *, ' INDCIL',INDCIL
D1=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSLPRIM)**2+(ZCIL-ZSLPRIM)**2)



!PRINT *, 'KOORDINATE ULAZA U OSETLJIVI SLOJ', XCIL,YCIL, ZCIL
CALL PRESCIL(XULAZ,YPRIM,ZPRIM,TETAPRIM, FIPRIM, RD+RM2, INDCIL)
!PRINT *, ' INDCIL',INDCIL
D2=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSLPRIM)**2+(ZCIL-ZSLPRIM)**2)


!PRINT *, 'KOORDINATE IZLASKA IZ OSETLJIVOG SLOJA', XCIL,YCIL, ZCIL

!PRINT *, ' RASTOJANJA D1,D2', D1,D2


        RAST1=D1+PUT_EKV-RASTV
        RAST2=D2+PUT_EKV-RASTV
        !PRINT *, 'RAST1, RAST2',RAST1, RAST2

        RAST=MIN(RAST1,RAST2)          !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ

         IF(RAST<0.)THEN             !OSIGURAC
          NSIMU=NSIMU-1
```

```
          CYCLE
          END IF


print *, 'RAST,DOMET 1',RAST,DOMET
   IF(RAST>DOMET)CYCLE
     NPOG=NPOG+1
         CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)
          call verovatnoce(spx)
         call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

         PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand

         EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ

PRINT *, ' APSORBOVANA ENERGIJA U DESNOM CILINDRU JE SADA', EAJ

CYCLE
END IF !KRAJ BLOKA KAD CESTICA ULAZI U DESNI CILINDAR



         ELSE  !DEO BLOKA KADA JE ALFA CESTICA ODLAZI NA VISE PREMA
CENTRALNOM I GORNJEM CILINDRU

         CALL PRESCIL(XSL,YSL,ZSL,TETA, FI, RC, INDCIL) !PRORACUN ULAZNE I
TACKE U TKIVO

                        IF(ZCIL>0..AND.ZCIL<HC)ISLUCAJ=1 !POGODJEN CENTRALNI
CILINDAR
                        IF(ZCIL>HC) ISLUCAJ=2  !SLUCAJ POGADJANJA GORNJEG
CILINDRA
         END IF

!PRINT *,'ISLUCAJ',ISLUCAJ

         IF(ISLUCAJ==1)THEN !POCETAK SLUCAJA KADA SE IZ ELIPSOIDNOG DELA
POGODI CENTRALNI CILINDAR

!PRINT *, 'XSL,YSL,ZSL,', XSL,YSL,ZSL
!PRINT *, ' TETA,FI', TETA*180./PI,FI*180./PI
!PRINT *, 'XIZLAZE, YIZLAZE,ZIZLAZE',XIZLAZE, YIZLAZE,ZIZLAZE
!PRINT *,'XCIL1,YCIL1,ZCIL1 ',XCIL1,YCIL1,ZCIL1
!PRINT *,'XCIL2,YCIL2,ZCIL2 ',XCIL2,YCIL2,ZCIL2

          CALL PRESCIL(XSL,YSL,ZSL,TETA, FI, RC+RM1,INDCIL)
         RASTV=SQRT((XCIL-XIZLAZE)**2+(YCIL-YIZLAZE )**2+(ZCIL-ZIZLAZE)**2)
```

```
        RAST1=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSL)**2+(ZCIL-ZSL)**2)


        CALL PRESCIL(XSL,YSL,ZSL,TETA, FI, RC+RM2, INDCIL)

        RAST2=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSL)**2+(ZCIL-ZSL)**2)

        PUT_EKV=RASTV*TKIV
        RAST1=RAST1+PUT_EKV-RASTV
        RAST2=RAST2+PUT_EKV-RASTV

        RAST=MIN(RAST1,RAST2)          !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ


         IF(RAST<0.)THEN            !OSIGURAC
          NSIMU=NSIMU-1
          CYCLE
          END IF

   IF(RAST>DOMET)CYCLE
     NPOG=NPOG+1
        CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)
        call verovatnoce(spx)
        call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

        PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand

        EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ

                CYCLE
        END IF !KRAJ SLUCAJA KADA JE EMISIJA U ELIPSOIDNOM DELU A
POGODJEN JE CENTRALNI CILINDAR

IF(ISLUCAJ==2)THEN        !POCETAK BLOKA KADA JE EMISIJA U ELIPSOIDNOM
DELU A POGODJEN JE GORNJI CILINDAR
ZNAK=1.


CALL
PRESCIL_KOSI(ZNAK,DELTAZG,UGAOG,RG,INDCILGORNJI,XPRESG1,YPRESG1,ZP
RESG1,XPRESG2,YPRESG2,ZPRESG2)

IF(ZPRESG1>ZPRESG2)THEN
XG=XPRESG1
YG=YPRESG1
ZG=ZPRESG1
ELSE
```

```
XG=XPRESG2
YG=YPRESG2
ZG=ZPRESG2
END IF

RASTG=SQRT((XSL-XG)**2+(YSL-YG)**2+(ZSL-ZG)**2)
      !RASTOJANJE OD EMISIONE TACKE DO TACKE ULASKA U GORNJI
CILINDAR
RASTVG=SQRT((XIZLAZE-XG)**2+(YIZLAZE-YG)**2+(ZIZLAZE-ZG)**2)
!RASTOJANJE OD TACKE ULASKA U VAZDUSNU SUPLJINU DO ULASKA U GORNJI
CILINDAR
!pRINT *, 'RASTG,RASTVG',RASTG,RASTVG



PUT_EKV=RASTVG*TKIV
!ULAZAK U SLOJ METU
CALL
PRESCIL_KOSI(ZNAK,DELTAZG,UGAOG,RG+RM1,INDCILGORNJI,XPRESG3,YPRES
G3,ZPRESG3,XPRESG4,YPRESG4,ZPRESG4)
IF(ZPRESG3>ZPRESG4)THEN !EKSTENZIJA UK , JE ULAZ U METU U KOSOM
CILINDRU
XUK=XPRESG3
YUK=YPRESG3
ZUK=ZPRESG3
ELSE
XUK=XPRESG4
YUK=YPRESG4
ZUK=ZPRESG4
END IF
RAST1=SQRT((XSL-XUK)**2+(YSL-YUK)**2+(ZSL-ZUK)**2)



!IZLAZAK I SLOJA METE
CALL
PRESCIL_KOSI(ZNAK,DELTAZG,UGAOG,RG+RM2,INDCILGORNJI,XPRESG5,YPRES
G5,ZPRESG5,XPRESG6,YPRESG6,ZPRESG6)


IF(ZPRESG5>ZPRESG6)THEN !EKSTENZIJA IK, JE IZLAZ IZ METE U KOSOM
CILINDRU
XIK=XPRESG5
YIK=YPRESG5
ZIK=ZPRESG5
ELSE
XIK=XPRESG6
YIK=YPRESG6
ZIK=ZPRESG6
END IF
```

```
RAST2=SQRT((XSL-XIK)**2+(YSL-YIK)**2+(ZSL-ZIK)**2)


!PRINT *, ' PRE,RAST1,RAST2', RAST1,RAST2
RAST1=RAST1+PUT_EKV-RASTVG
RAST2=RAST2+PUT_EKV-RASTVG

!PRINT *, 'POSLE, RAST1, RAST2',RAST1, RAST2

                RAST=MIN(RAST1,RAST2)          !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ u
gornjem cilindru


                 IF(RAST<0.)THEN            !OSIGURAC
          NSIMU=NSIMU-1
          CYCLE
          END IF

                IF(RAST>DOMET)CYCLE
      NPOG=NPOG+1

           CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)
                call verovatnoce(spx)

                call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

                PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand


        EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ



CYCLE

END IF                                  !KRAJ BLOKA KADA JE EMISIJA U ELIPSOIDNOM
DELU A POGODJEN JE GORNJI CILINDAR


END IF   !KRAJ BLOKA KADA JE EMISIJA U ELIPSOIDNOM DELU A CESTICA IDE
KROZ VAZDUH


END IF  !KRAJ BLOKA KADA CESTICA IDE IZ ELIPSOIDNOG DELA
```

```
IF(INDIZBOR ==1)THEN

                CALL PRESCIL(XSL,YSL,ZSL,TETA,FI,RC,INDCIL)


        IF(INDCIL==0)IND=1

        IF(INDCIL==1)THEN !POSTOJI PRESEK SA CILINDROM ALI JOS NIJE
SIGURNO DA CESTICA IDE KROZ VAZDUH
   CALL PRESVAZ1(IND)
        !call presvaz(ind)
        !print *, 'ind, ind1',ind,ind1

        END IF

        PRINT *, 'IND', IND

        !ind=1  cestica ide direktno u tkivo
        !ind=2  cestica ide kroz vazduh

        IF(IND==1)THEN  !CESTICA IDE DIREKTNO U TKIVO
        NDIREKTNO=NDIREKTNO+1
                CALL PRESCIL(XSL,YSL,ZSL,TETA, FI, RC+RM1, INDCIL)
                 !PRINT *, 'XSL,YSL,ZSL,', XSL,YSL,ZSL
                !
                !

                RR1=SQRT((XCIL1-XSL)**2+(YCIL1-YSL)**2+(ZCIL1-ZSL)**2)
                RR2=SQRT((XCIL2-XSL)**2+(YCIL2-YSL)**2+(ZCIL2-ZSL)**2)
                RAST1=AMIN1(RR1,RR2)

                CALL PRESCIL(XSL,YSL,ZSL,TETA, FI, RC+RM2, INDCIL)
          RR1=SQRT((XCIL1-XSL)**2+(YCIL1-YSL)**2+(ZCIL1-ZSL)**2)
                RR2=SQRT((XCIL2-XSL)**2+(YCIL2-YSL)**2+(ZCIL2-ZSL)**2)

                RAST2=AMIN1(RR1,RR2)


                !RAST2=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSL)**2+(ZCIL-ZSL)**2)
                RAST=MIN(RAST1,RAST2)          !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ

                PRINT *, 'RAST, DOMET',RAST, DOMET

                 IF(RAST<0.)THEN             !OSIGURAC
          NSIMU=NSIMU-1
          CYCLE
          END IF


           IF(RAST>DOMET)CYCLE
```

```
      NPOG=NPOG+1


                  CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)



                  call verovatnoce(spx)

                  call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

                  PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand

                    PRINT *, 'SPX',SPX

         EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ
                  DEOCILDIR=DEOCILDIR+EAJ
            CYCLE
         END IF


         IF(IND==2)THEN     !POCETAK BLOKA KADA JE CESTICA EMITOVANA U
CIL. DELU I IDE KROZ VAZDUH

         CALL PRESCIL(XSL,YSL,ZSL,TETA, FI, RC, INDCIL) !PRORACUN ULAZNE I
IZLAZNE TACKE U VAZDUSNU SUPLJINU
         RAST1=SQRT((XCIL1-XSL)**2+(YCIL1-YSL)**2+(ZCIL1-ZSL)**2)
         RAST2=SQRT((XCIL2-XSL)**2+(YCIL2-YSL)**2+(ZCIL2-ZSL)**2)

!ODREDJIVANJE IZLAZNE TACKE IZ TKIVA
                  IF(RAST1<RAST2)THEN
                  XIZLAZ=XCIL1
                  YIZLAZ=YCIL1
                  ZIZLAZ=ZCIL1
                  ELSE
                  XIZLAZ=XCIL2
                  YIZLAZ=YCIL2
                  ZIZLAZ=ZCIL2
                  END IF



      IF(ZCIL>HC) ISLUCAJ=2  !SLUCAJ POGADJANJA GORNJEG CILINDRA
                  IF(ZCIL<0.) ISLUCAJ=3  !SLUCAJ POGADJANJA DONJEG DELA (LEVI
C, DESNI C ILI ELIPTICNI DEO
                  IF(ZCIL>0.AND.ZCIL<HC)ISLUCAJ=1 !SLUCAJ POGADJANJA
CENTRALNOG CILINDRA
```

```
        PRINT *, ' TETA', TETA*180./PI
        PRINT *, ' ISLUCAJ', ISLUCAJ

              IF(ZCIL>0.AND.ZCIL<HC)THEN  !POCETAK  BLOKA KADA JE
CESTICA EMITOVANA U C CILINDRU, PRODJE KROZ VAZDUH
                                                    !I POGODI CENTRALNI
CILINDAR
!             ISLUCAJ=1  POGODJEN CENTRALNI CILINDAR
!PRINT *, ISLUCAJ,  'POGODJEN CENTRALNI CILINDAR'
!print *,'*********'
!print *, 'indcil, ind,ind1',indcil, ind,ind1
!             PRINT *, 'XSL,YSL,ZSL,', XSL,YSL,ZSL
!             PRINT *, ' TETA,FI', TETA*180./PI,FI*180./PI
!             PRINT *, 'RASTOJANJE',SQRT(XSL**2+YSL**2)
!             PRINT *,'XCIL1,YCIL1,ZCIL1 ',XCIL1,YCIL1,ZCIL1
!             PRINT *,'XCIL2,YCIL2,ZCIL2 ',XCIL2,YCIL2,ZCIL2



              RAST1=SQRT((XCIL1-XSL)**2+(YCIL1-YSL)**2+(ZCIL1-ZSL)**2)
!TACKA PONOVNOG ULASKA U TKIVO
              RAST2=SQRT((XCIL2-XSL)**2+(YCIL2-YSL)**2+(ZCIL2-ZSL)**2)
!TACKA IZLASKA IZ TKIVA I ULASKA U VAZDUSNU SUPLJINU



              PUT_VAZDUH=ABS(RAST2-RAST1)
!             print *, 'PUT_VAZDUH',PUT_VAZDUH
              PUT_EKV=PUT_VAZDUH*TKIV
!              print *, 'PUT_EKV',PUT_EKV
              CALL PRESCIL(XSL,YSL,ZSL,TETA,FI,RC+RM1, INDCIL)
              RSTM1=SQRT((XCIL1-XSL)**2+(YCIL1-YSL)**2+(ZCIL1-ZSL)**2)
!RASTOJANJE DO ULASKA U METU
              RSTM2=SQRT((XCIL2-XSL)**2+(YCIL2-YSL)**2+(ZCIL2-ZSL)**2)
!RASTOJANJE DO ULASKA U METU
!             print *, 'rstm1,rstm2',rstm1,rstm2
              RASTM1=AMAX1 (RSTM1,RSTM2)
!               print *, 'rastm1',rastm1
              CALL PRESCIL(XSL,YSL,ZSL,TETA, FI, RC+RM2, INDCIL)
              RSTM3=SQRT((XCIL1-XSL)**2+(YCIL1-YSL)**2+(ZCIL1-ZSL)**2)
!RASTOJANJE DO IZLASKA IZ METE
              RSTM4=SQRT((XCIL2-XSL)**2+(YCIL2-YSL)**2+(ZCIL2-ZSL)**2)
!RASTOJANJE DO IZLASKA IZ METE

              RASTM2=AMAX1(RSTM3,RSTM4)
!                     print *, 'rastm2',rastm2

              RASTM1=RASTm1+PUT_EKV-PUT_VAZDUH
              RASTM2=RASTm2+PUT_EKV-PUT_VAZDUH
```

```
                NPREKO=NPREKO+1

                RAST=MIN(RASTm1,RASTm2)     !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ
                !PRINT *, ' RAST preko zida', RAST


                 IF(RAST<0.)THEN            !OSIGURAC
            NSIMU=NSIMU-1
            CYCLE
            END IF

              IF(RAST>DOMET)CYCLE
         NPOG=NPOG+1
                !PRINT *, 'NPOG', NPOG

            CALL ENER(RAST,RASTM1,RASTM2,EAJ,eupad)

                call verovatnoce(spx)

                call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

                PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand


          EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ

                DEOCILPV=DEOCILPV+EAJ
             CYCLE              !POVRATAK UZIMA NOVU CESTICU

                END IF                  !KRAJ BLOKA KADA JE CESTICA EMITOVANA U
C CILINDRU, PRODJE KROZ VAZDUH
                                        !I POGODI CENTRALNI CILINDAR



          END IF  !KRAJ BLOKA KAD JE CESTICA EMITOVANA U C CILINDRU I IDE
KROZ VAZDUH
                        ! U BLOKU JE DEFINISANO ISLUCAJ==2  I ISLUCAJ==3  A
ISLUCAJ==1 JE OBRADJENO U SAMOM BLOKU

!ccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccCCC
CCC
! SLUCAJEVI KADA JE CESTICA EMITOVANA U C CILINDRU I PROLAZI KROZ
VAZDUH I MENJA CEV.
!ccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccCCC
CCC
```

```
IF(ISLUCAJ==2)THEN
!SLUCAJ KADA JE POGODJEN GORNJI CILINDAR
!PRINT *, 'SLUCAJ KADA JE POGODJEN GORNJI CILINDAR', ISLUCAJ

ZNAK=1.
CALL
PRESCIL_KOSI(ZNAK,DELTAZG,UGAOG,RG,INDCILGORNJI,XPRESG1,YPRESG1,ZP
RESG1,XPRESG2,YPRESG2,ZPRESG2)


IF(ZPRESG1>ZPRESG2)THEN
XG=XPRESG1
YG=YPRESG1
ZG=ZPRESG1
ELSE
XG=XPRESG2
YG=YPRESG2
ZG=ZPRESG2
END IF

RASTG=SQRT((XSL-XG)**2+(YSL-YG)**2+(ZSL-ZG)**2)      !RASTOJANJE OD
EMISIONE TACKE DO TACKE ULASKA U GORNJI CILINDAR

RASTVG=SQRT((XIZLAZ-XG)**2+(YIZLAZ-YG)**2+(ZIZLAZ-ZG)**2)

!RASTOJANJE OD TACKE ULASKA U VAZDUSNU SUPLJINU DO ULASKA U GORNJI
CILINDAR
PRINT *, 'RASTG,RASTVG',RASTG,RASTVG

PUT_EKV=RASTVG*TKIV
!ULAZAK U SLOJ METU
CALL
PRESCIL_KOSI(ZNAK,DELTAZG,UGAOG,RG+RM1,INDCILGORNJI,XPRESG3,YPRES
G3,ZPRESG3,XPRESG4,YPRESG4,ZPRESG4)


IF(ZPRESG3>ZPRESG4)THEN !EKSTENZIJA UK , JE ULAZ U METU U KOSOM
CILINDRU
XUK=XPRESG3
YUK=YPRESG3
ZUK=ZPRESG3
ELSE
XUK=XPRESG4
YUK=YPRESG4
ZUK=ZPRESG4
END IF
RAST1=SQRT((XSL-XUK)**2+(YSL-YUK)**2+(ZSL-ZUK)**2)
```

```
!IZLAZAK IZ SLOJA METE
CALL
PRESCIL_KOSI(ZNAK,DELTAZG,UGAOG,RG+RM2,INDCILGORNJI,XPRESG5,YPRES
G5,ZPRESG5,XPRESG6,YPRESG6,ZPRESG6)


IF(ZPRESG5>ZPRESG6)THEN !EKSTENZIJA IK, JE IZLAZ IZ METE U KOSOM
CILINDRU
XIK=XPRESG5
YIK=YPRESG5
ZIK=ZPRESG5
ELSE
XIK=XPRESG6
YIK=YPRESG6
ZIK=ZPRESG6
END IF

print *, 'xuk, yuk,zuk',xuk, yuk,zuk
print *, 'xik, yik,zik',xik, yik,zik

RAST2=SQRT((XSL-XIK)**2+(YSL-YIK)**2+(ZSL-ZIK)**2)

!PRINT *, 'PRE,RAST1, RAST2',RAST1, RAST2

PRINT *, ' RAST1', RAST1+put_ekv, rastvg

RAST1=RAST1+PUT_EKV-RASTVG
RAST2=RAST2+PUT_EKV-RASTVG

! PRINT *, 'POSLE,RAST1, RAST2',RAST1, RAST2
if(rast1<0.or.rast2<0)then
izloba=izloba+1
cycle
end if
                RAST=MIN(RAST1,RAST2)          !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ u
gornjem cilindru


                 IF(RAST<0.)THEN             !OSIGURAC
          NSIMU=NSIMU-1
          CYCLE
          END IF

                IF(RAST>DOMET)CYCLE
      NPOG=NPOG+1

           CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)

                call verovatnoce(spx)
```

```
                call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

                PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand

        EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ


CYCLE
END IF          !kraj bloka kad je pogodjen gornji cilindar


IF(ISLUCAJ==3)THEN !pocetak slucaja kada se cestica iz centralnog cilindra premesta u donji deo

!go to 57

! SLUCAJ POGADJANJA DONJEG DELA (LEVI C, DESNI C ILI ELIPTICNI DEO
CALL
PRAVA_ELIPS(INDELIPS,XSL,YSL,ZSL,RC,RC,DUBINA,PX,PY,PZ,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z2)
!INDELIPS=0 ZNACI NE POGADJA ELIPSOID UOPSTE
!INDELIPS=1 ZNACI MOGUC PRESEK SA ELIPSOIDOM
PRINT *, ' Z1,Z2', Z1,Z2
if(z1<z2)then
XULAZ=X1
YULAZ=Y1
ZULAZ=Z1
else
XULAZ=X2
YULAZ=Y2
ZULAZ=Z2
end if
!tacka izlaska iz tkiva je definisana ranije

RASTV=SQRT((XULAZ-XIZLAZ)**2+(YULAZ-YIZLAZ)**2+(ZULAZ-ZIZLAZ)**2)

TPAR=YULAZ*SIN(UGAOD)+ZULAZ*COS(UGAOD)-DELTAZ*COS(UGAOD)
YNOR=TPAR*SIN(UGAOD)
ZNOR=DELTAZ+TPAR*COS(UGAOD)
UDALJ_LEVI=SQRT(XULAZ**2+(YULAZ-YNOR)**2+(ZULAZ-ZNOR)**2)

TPARD=ZULAZ*COS(UGAOD)-DELTAZ*COS(UGAOD)-YULAZ*SIN(UGAOD)
YNORD=-TPARD*SIN(UGAOD)
ZNORD=DELTAZ+TPARD*COS(UGAOD)
UDALJ_DESNI=SQRT(XULAZ**2+(YULAZ-YNORD)**2+(ZULAZ-ZNORD)**2)

  PRINT *, 'UDALJ_LEVI, UDALJ_DESNI',UDALJ_LEVI, UDALJ_DESNI
```

```
IF(UDALJ_LEVI>RD.AND.UDALJ_DESNI>RD)THEN   !POCETAK BLOKA KAD
CESTICA IZ C CILINDRA POGADJA ELIPSOIDNI DEO
RASTV=SQRT((XULAZ-XIZLAZ)**2+(YULAZ-YIZLAZ)**2+(ZULAZ-ZIZLAZ)**2)
PUT_EKV=RASTV*TKIV

        CALL
PRAVA_ELIPS(INDELIPS,XSL,YSL,ZSL,OSA5,OSA5,OSA6,PX,PY,PZ,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z
2)
        D1=SQRT((XSL-X1)**2+(YSL-Y1)**2+(ZSL-Z1)**2)
        D2=SQRT((XSL-X2)**2+(YSL-Y2)**2+(ZSL-Z2)**2)

        RAST1=MAX(D1,D2)                    !RASTOJANJE DO ULASKA U
OSETLJIVI SLOJ

        CALL
PRAVA_ELIPS(INDELIPS,XSL,YSL,ZSL,OSA7,OSA7,OSA8,PX,PY,PZ,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z
2)

        D1=SQRT((XSL-X1)**2+(YSL-Y1)**2+(ZSL-Z1)**2)
        D2=SQRT((XSL-X2)**2+(YSL-Y2)**2+(ZSL-Z2)**2)
!       PRINT *, 'D1,D2',D1,D2
        RAST2=MAX(D1,D2)

!       PRINT *, 'RAST1+PUT_EKV-RASTV',RAST1,PUT_EKV,RASTV
RAST1=RAST1+PUT_EKV-RASTV
RAST2=RAST2+PUT_EKV-RASTV

!PRINT *, 'RAST1,RAST2', RAST1, RAST2
   RAST=MIN(rast1,rast2)    !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ

         IF(RAST<0.)THEN          !OSIGURAC
          NSIMU=NSIMU-1
          CYCLE
          END IF

        IF(RAST>DOMET)CYCLE
    NPOG=NPOG+1
   CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)

        call verovatnoce(spx)

        call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

        PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand


        EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ
```

```
      DEOELIPS=DEOELIPS+EAJ
      CYCLE


END IF !KRAJ BLOKA KAD CESTICA IZ C CILINDRA POGADJA ELIPSOIDNI DEO

IF(UDALJ_LEVI<RD)THEN
ZNAK=-1
CALL
PRESCIL_KOSI(ZNAK,DELTAZ,UGAOD,RD,INDCIL,XPRES1,YPRES1,ZPRES1,XPRES
2,YPRES2,ZPRES2)
PRINT *, ' INDCIL', INDCIL
CALL TRAN_ROT(TRAN_POY,TRAN_POZ,-UGAOD,YPRES1,ZPRES1,YR,ZR)
PRINT *, 'XPRES1,YPRES1,ZPRES1',XPRES1,YR,ZR
CALL TRAN_ROT(TRAN_POY,TRAN_POZ,-UGAOD,YPRES2,ZPRES2,YR,ZR)
PRINT *, ' XPRES2,YPRES2,ZPRES2' , XPRES2,YR,ZR


CALL TRAN_ROT(TRAN_POY,TRAN_POZ,-UGAOD,YSL,ZSL,YSLPRIM,ZSLPRIM)
CALL TRAN_ROT(TRAN_POY,TRAN_POZ,-
UGAOD,YIZLAZ,ZIZLAZ,YIZLAZPRIM,ZIZLAZPRIM)
CALL TRAN_ROT(TRAN_POY,TRAN_POZ,-UGAOD,YULAZ,ZULAZ,YPRIM,ZPRIM)



TETAPRIM=ACOS(-SIN(TETA)*SIN(FI)*SIN(-UGAOD)+COS(TETA)*COS(-UGAOD))

                              IF(SIN(TETA)*COS(FI)/SIN(TETAPRIM)<-0.99999)CYCLE
                              IF(SIN(TETA)*COS(FI)/SIN(TETAPRIM)>0.99999)CYCLE

FIPRIM=ACOS(  SIN(TETA)*COS(FI)/SIN(TETAPRIM))


CALL PRESCIL(xsl,yslprim,zslprim,TETAPRIM,FIPRIM,RD,INDCIL)
PRINT *, '1CL-KOORDINATE UDARA U CIL1', XCIL1,YCIL1, ZCIL1
PRINT *, '1CL-KOORDINATE UDARA U CIL2', XCIL2,YCIL2, ZCIL2

CALL PRESCIL(xulaz,yprim,zprim,TETAPRIM, FIPRIM, RD,INDCIL)
PRINT *, '2CL-KOORDINATE UDARA U CIL1', XCIL1,YCIL1, ZCIL1
PRINT *, '2CL-KOORDINATE UDARA U CIL2', XCIL2,YCIL2, ZCIL2

CALL PRESCIL(xizlaz,yizlazprim,zizlazprim,TETAPRIM,FIPRIM,RD,INDCIL)
PRINT *, '3CL-KOORDINATE UDARA U CIL1', XCIL1,YCIL1, ZCIL1
PRINT *, '3CL-KOORDINATE UDARA U CIL2', XCIL2,YCIL2, ZCIL2


!PAUSE

RASTV=SQRT((XIZLAZ-XCIL)**2+(YIZLAZPRIM-YCIL)**2+(ZIZLAZPRIM-ZCIL)**2)
```

```
PUT_EKV=RASTV*TKIV
PRINT *, 'PUT_EKV',PUT_EKV

CALL PRESCIL(XULAZ,YPRIM,ZPRIM,TETAPRIM, FIPRIM,RD+RM1,INDCIL)

D1=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSLPRIM)**2+(ZCIL-ZSLPRIM)**2)

!PRINT *, 'KOORDINATE ULAZA U OSETLJIVI SLOJ', XCIL,YCIL, ZCIL
CALL PRESCIL(XULAZ,YPRIM,ZPRIM,TETAPRIM, FIPRIM, RD+RM2, INDCIL)
D2=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSLPRIM)**2+(ZCIL-ZSLPRIM)**2)

!PRINT *, 'KOORDINATE IZLASKA IZ OSETLJIVOG SLOJA', XCIL,YCIL, ZCIL

PRINT *, ' RASTOJANJA D1,D2', D1,D2


        RAST1=D1+PUT_EKV-RASTV
        RAST2=D2+PUT_EKV-RASTV
!       PRINT *, 'RAST1, RAST2',RAST1, RAST2

        RAST=MIN(RAST1,RAST2)         !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ

         IF(RAST<0.)THEN           !OSIGURAC
         NSIMU=NSIMU-1
         CYCLE
         END IF

         print *, 'RAST,DOMET 3',RAST,DOMET
   IF(RAST>DOMET)CYCLE
     NPOG=NPOG+1
        CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)

        call verovatnoce(spx)

        call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

        PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
print*,'bystand',bystand


        EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ

        PRINT *, ' APSORBOVANA ENERGIJA U LEVOM CILINDRU JE ', EAJ

CYCLE

END IF !KRAJ BLOKA KAD CESTICA ULAZI U LEVI CILINDAR
```

```
IF(UDALJ_DESNI<RD) THEN       !CESTICA ULAZI U DESNI CILINDAR


TETAPRIM=ACOS(-SIN(TETA)*SIN(FI)*SIN(UGAOD)+COS(TETA)*COS(UGAOD))
FIPRIM=ACOS(SIN(TETA)*COS(FI)/SIN(TETAPRIM))


CALL TRAN_ROT(-TRAN_POY,TRAN_POZ,UGAOD,YSL,ZSL,YSLPRIM,ZSLPRIM)
CALL TRAN_ROT(-
TRAN_POY,TRAN_POZ,UGAOD,YIZLAZ,ZIZLAZ,YIZLAZPRIM,ZIZLAZPRIM)
!transliram koordinate tacke pogodka u elipsoidni deo u koordinatni sistem vezan za desni
cilindar
CALL TRAN_ROT(-TRAN_POY,TRAN_POZ,UGAOD,YULAZ,ZULAZ,YPRIM,ZPRIM)

!PRINT *, 'XSL,YSLPRIM, ZSLPRIM',XSL,YSLPRIM, ZSLPRIM
!PRINT *, 'XSL,YIZLAZPRIM, ZIZLAZPRIM',XSL,YIZLAZPRIM, ZIZLAZPRIM
!print *, 'u levom sistemu xulaz,YPRIM,ZPRIM',xulaz,YPRIM,ZPRIM


CALL PRESCIL(XULAZ,YPRIM,ZPRIM,TETAPRIM,FIPRIM, RD, INDCIL)
PRINT *,' INDCIL', INDCIL
!print *, 'xcil1,ycil1,zcil1',xcil1,ycil1,zcil1
!print *, 'xcil2,ycil2,zcil2',xcil2,ycil2,zcil2
!PRINT *, 'yKOORDINATE UDARA U CIL', XCIL,YCIL, ZCIL

RASTV=SQRT((XIZLAZ-XCIL)**2+(YIZLAZPRIM-YCIL)**2+(ZIZLAZPRIM-ZCIL)**2)
PUT_EKV=RASTV*TKIV
!PRINT *, 'PUT_EKV',PUT_EKV

CALL PRESCIL(XULAZ,YPRIM,ZPRIM,TETAPRIM, FIPRIM,RD+RM1,INDCIL)

!PRINT *, ' INDCIL',INDCIL
D1=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSLPRIM)**2+(ZCIL-ZSLPRIM)**2)

!PRINT *, 'KOORDINATE ULAZA U OSETLJIVI SLOJ', XCIL,YCIL, ZCIL
CALL PRESCIL(XULAZ,YPRIM,ZPRIM,TETAPRIM, FIPRIM, RD+RM2, INDCIL)
!PRINT *, ' INDCIL',INDCIL
D2=SQRT((XCIL-XSL)**2+(YCIL-YSLPRIM)**2+(ZCIL-ZSLPRIM)**2)

!PRINT *, 'KOORDINATE IZLASKA IZ OSETLJIVOG SLOJA', XCIL,YCIL, ZCIL

!PRINT *, ' RASTOJANJA D1,D2', D1,D2


      RAST1=D1+PUT_EKV-RASTV
      RAST2=D2+PUT_EKV-RASTV
      !PRINT *, 'RAST1, RAST2',RAST1, RAST2

      RAST=MIN(RAST1,RAST2)       !RASTOJANJE DO ULASKA U SLOJ
```

```
          IF(RAST<0.)THEN          !OSIGURAC
          NSIMU=NSIMU-1
          CYCLE
          END IF

   IF(RAST>DOMET)CYCLE
     NPOG=NPOG+1
          CALL ENER(RAST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)

          call verovatnoce(spx)

          call   bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

          PRINT*,'KIL',KIL
PRINT*,'TRANS',TRANS
PRINT*,'LES',LES
 print*,'bystand',bystand


          EAPSORBOVANA_U=EAPSORBOVANA_U+EAJ

PRINT *, ' APSORBOVANA ENERGIJA U DESNOM CILINDRU JE SADA', EAJ

CYCLE
END IF !KRAJ BLOKA KAD CESTICA ULAZI U DESNI CILINDAR



END IF          !kraj bloka kada se cestica iz centralnog cilindra premesta u donji deo


END IF          ! kraj bloka kada je cestica emitovana u centralnom cilindru




F1=0.55
c=0.8
F2=1-F1-c
t1=0.0292  !!!!1/dan
t2=0.58     !!!!1/dan
t=16. !!!??????????koliko je vreme
alfa1=1/110. !!!!keV/mikrometru

akmis=0.216

akint=0.01 !!!(dan keV/mikrometar)nesto ima na minus prvi ali mi nije jasno
B=0.9

call verovatnoce(spx)
```

```
          LETX=SPX

verovatnoca_rejoining_cinetics=(1-alfa1*LETX*(1-F1))*exp(-t/t1)+F2*alfa1*LETX*exp(-
t/t2)+c*alfa1*LETX

verovatnoca_misrejoining=(1-alfa1*LETX*(1-F1)+F2*alfa1*LETX+c*alfa1*LETX-(1-
alfa1*LETX*(1-F1))*exp(-t/t1)+F2*alfa1*LETX*exp(-t/t2)+c*alfa1*LETX)*akmis

verovatnoca_interakcije=(B+(1-exp(-akint*LETX*t)))/(1+B)

!end do

print*,' verovatnoca_rejoining_cinetics,verovatnoca_misrejoining,verovatnoca_interakcije'

akfix=5.*1.E-4
akm=1. !!!(1/dan)

PB=0.04143
sigma1=0.45 !!!!1/Gy
n1=1. !!!dovoljno je da bude pogodjena jedna osetljiva meta pa da dodje do poremecaja
D=14. !!!??????? koliko da se stavi doza


   CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
        FISL=2.*PI*SLBR              !ODREDJUJE KOORDINATE SLUCAJNE TACKE
C(x3,y3,z3)
        CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
        RSL=RSTART_I+(REND_I-RSTART_I)*SQRT(SLBR)

        YSL=RSL*SIN(FISL)
        XSL=sqrt(rsl**2-ysl**2)

        CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
        ZSL=HC*SLBR

        rewind 235
        read(235,*)x1,y1,z1
        read(235,*)x2,y2,z2

        x3=XSL
        y3=YSL
        z3=ZSL

         R = RC

A = ((y2-y1)*(z3-z1))-((z2-z1)*(y3-y1))
B =     -(((x2-x1)*(z3-z1))-((z2-z1)*(x3-x1)))
C =     ((x2-x1)*(y3-y1))-((y2-y1)*(x3-x1))
```

```
verovatnoca_fiksacije=1.-exp(-akfix*akm*t)

verovatnoca_promotion=(PB+(1.-exp(-D*sigma1)**n1))/(1+PB)

CALL NUMin(A,B,C,R,VRINT)

 X=2.*VRINT

 write(300,*)x

!PRINT *,'x  ', x
!pause
aka1=0.0283             !koeficijent za apoptozu
aka2=0.00856 !koeficijenat za mikronukleozu
c1b=0.0208              !koef. za bystander


vervbyst=aka1*(1.-exp(-exp(19.2)*exp(-c1b*x)))

write(350,*)vervbyst

!print*,'vervbyst',x,dexp(-dble(c1b*x))


!print*,'verovatnoca_fiksacije',verovatnoca_fiksacije
!print*,'verovatnoca_promotion',verovatnoca_promotion

END DO                  !KRAJ GLAVNE PETLJE PROGRAMA U KOME SE MENJA BROJ
EMITOVANIH CESTICA



AF=EAPSORBOVANA_U/(EALFA*1.602E-13*NSIMU)

PRINT *, 'AF=',AF

PRINT *, 'NCILI, NELIPS', NCILI,NELIPS
PRINT *, 'NPREKO,NDIREKTNO', NPREKO,NDIREKTNO


TOTAL=DEOELIPS+DEOCILDIR+DEOCILPV
DE1= DEOELIPS/TOTAL
DE2= DEOCILDIR/TOTAL
DE3= DEOCILPV/TOTAL

PRINT *, 'DE1,DE2,DE3',DE1,DE2,DE3

!call bioloskiefekti(M,G1,S,G2)

!PRINT *, 'KIL, TRANS,LES',KIL, TRANS,LES
```

```
PRINT *, 'KIL, TRANS,LES,bystand',KIL,TRANS,LES,bystand
print*,'verovatnoca_efekta_kil',verovatnoca_efekta_kil
 print*,'verovatnoca_efekta_trans',verovatnoca_efekta_trans
 print*,'verovatnoca_efekta_les',verovatnoca_efekta_les
 print*,'verovatnoca_efekta_bystand',verovatnoca_efekta_bystand

CONTAINS


subroutine presvaz1(ind)
IND=1 !NE PROLAZI VAZDUSNU SUPLJINU U CILINDRICNOM DELU I IDE
DIREKTNO U TKIVO
PRINT *, 'PRESVAZ'

IF(TETA<PI/2.)THEN
        IF(ZSL<AMIN1(ZCIL1,ZCIL2))IND=2       !PROLAZI VAZDUSNU SUPLJINU U
CILINDRICNOM DELU
else
        IF(ZSL>AMAX1(ZCIL1,ZCIL2))IND=2     !PROLAZI VAZDUSNU SUPLJINU U
CILINDRICNOM DELU
end if

end subroutine presvaz1


subroutine presvaz(ind)
  integer selector

      xkv=xsl**2
      ykv=ysl**2
      slkv=xkv+ykv
      rs=sqrt(slkv)
      akol=RC/RS
      if(akol.gt.1.)akol=0.995
      zeta=asin(akol)
      if(xsl.ge.0..and.ysl.ge.0.) selector=1
      if(xsl.le.0..and.ysl.ge.0.) selector=2
      if(xsl.le.0..and.ysl.le.0.) selector=3
            if(xsl.ge.0..and.ysl.le.0.) selector=4


           select case (selector)
  case (4)
       fis=fisl-pi
       g1=fis-zeta
       g2=fis+zeta
       if(fi.gt.g1.and.fi.lt.g2) then
                   ind=2
                   return
                   else
```

```
                ind=1
                return
            end if

  case(1)
      g1=fisl+pi+zeta
      g2=fisl+pi-zeta
            if(fi.ge.g2.and.fi.lt.g1) then
            ind=2
      return
            else
            ind=1
            return
            end if

case (2)
       zetap=pi-zeta
       g1=fisl+zetap
       g2=fisl-zetap

            if(g2.gt.0.) then
        if(fi.gt.g2.and.fi.lt.g1) then
             ind=1
             return
                else
             ind=2
             return
             end if
      else
      g1=fisl+pi+zeta
      g2=fisl+pi-zeta
                  if(fi.gt.g2.and.fi.lt.g1) then
                  ind=2
            return
                  else
            ind=1
                  return
                  end if
            end if
 case(3)
      zetap=pi-zeta
      g1=fisl+zetap
      g2=fisl-zetap

      if(g1.le.2.*pi) then
            if(fi.gt.g2.and.fi.lt.g1) then
            ind=1
      return
            else
      ind=2
```

```
      return
            end if
   else
      fis=fisl-pi
      g1=fis+zeta
      g2=fis-zeta
       if(fi.gt.g2.and.fi.lt.g1) then
             ind=2
       return
             else
             ind=1
             return
             end if
      end if
end select


! IND=1 ulaz direktno u tkivo, IND=2 prolaz kroz vazduh
    end subroutine presvaz



 SUBROUTINE ENER(UDALJENOST,RAST1,RAST2,EAJ,eupad)

   TETIVA=ABS(RAST1-RAST2)
                  J=1
                  DO
                  IF(UDALJENOST<RASTO(J))then
                  exit
                  ELSE
                  J=J+1
                  END IF
                  END DO

EUPAD=ENERGIJA(J)+(RASTO(J)-UDALJENOST)*(ENERGIJA(J-1)-
ENERGIJA(J))/(RASTO(J)-RASTO(J-1))

          !print*,'eupad',eupad
                  IF((UDALJENOST+TETIVA)>=DOMET)THEN
                  EAPSORB=EUPAD
          ELSE
                  J=1
                  DO
                  IF(J>=KK)THEN
                  J=J-1
                  EXIT
                  END IF

                  IF((UDALJENOST+TETIVA)<RASTO(J))then
                  exit
```

```
                ELSE
                J=J+1
                END IF
                END DO

EIZLAZ=ENERGIJA(J)+(RASTO(J)-(UDALJENOST+TETIVA))*(ENERGIJA(J-1)-
ENERGIJA(J))/(RASTO(J)-RASTO(J-1))



EAPSORB=EUPAD-EIZLAZ

END IF
EAPSORB_JOUL=EAPSORB*1.602E-13                    !TRANSFORMING MeV IN J
EAJ=EAPSORB_JOUL


  PRINT *, 'EAJ', EAJ
END SUBROUTINE ENER


SUBROUTINE PRESCIL(X0,Y0,Z0,UGAOTETA,FIR,POLUP,INDCIL)
!ODREDJUJE KOORDINATE PROLASKA ALFA CESTICE KROZ CILINDAR,
XCIL,YCIL,ZCIL

PRINT *, 'PRESCIL'
PXT=SIN(UGAOTETA)*COS(FIR)          !INDEX T- ZNACI VEKTOR U
TRANSLIRANOM+ROTIRANOM SISTEMU
PYT=SIN(UGAOTETA)*SIN(FIR)
PZT=COS(UGAOTETA)

A1=PXT**2+PYT**2
B1=2.*(X0*PXT+Y0*PYT)
C1=X0**2+Y0**2-POLUP**2

DISKRIMINANTA=B1**2-4.*A1*C1
IF(DISKRIMINANTA<0.)THEN
INDCIL=0
PRINT *, 'NEMA PRESEKA SA DATIM CILINDROM,
DISKRIMINANTA=',DISKRIMINANTA
RETURN
END IF
INDCIL=1
AKOREN=SQRT(DISKRIMINANTA)



T1=(-B1+AKOREN)/2./A1
```

```
T2=(-B1-AKOREN)/2./A1

XCIL1=X0+T1*PXT
YCIL1=Y0+T1*PYT
ZCIL1=Z0+T1*PZT

XCIL2=X0+T2*PXT
YCIL2=Y0+T2*PYT
ZCIL2=Z0+T2*PZT

IF(UGAOTETA<PI/2.)THEN
        IF(ZCIL1<ZCIL2)THEN
        XCIL=XCIL2
        YCIL=YCIL2
        ZCIL=ZCIL2
                ELSE
        XCIL=XCIL1
        YCIL=YCIL1
        ZCIL=ZCIL1
        END IF

ELSE
        IF(ZCIL1>ZCIL2)THEN
        XCIL=XCIL2
        YCIL=YCIL2
        ZCIL=ZCIL2
        ELSE
        XCIL=XCIL1
        YCIL=YCIL1
        ZCIL=ZCIL1
        END IF
END IF


END SUBROUTINE PRESCIL

        SUBROUTINE TRAN_ROT(TRAN_Y,TRAN_Z,UG,YNULT,ZNULT,YSLP,ZSLP)
        !PODPROGRAM OBAVLJA TRANSLACIJU + ROTACIJU TACKE SA
KOORDINATAMA YNULT, ZNULT
PRINT *, 'TRAN_ROT'
        YSLT=YNULT-TRAN_Y               !TRANSLIRANJE PO Y OSI ZA TRAN_Y
        ZSLT=ZNULT-TRAN_Z               !TRANSLIRANJE PO Z OSI ZA TRAN_Z
                                                !SADA ROTACIJA ZA UGAO UG OKO
X OSE
        YSLP= YSLT*COS(UG)+ZSLT*SIN(UG)
        ZSLP=-YSLT*SIN(UG)+ZSLT*COS(UG)
        END SUBROUTINE TRAN_ROT
```

```
SUBROUTINE
PRES_RAVAN(XSL,YSL,ZSL,ENY,ENZ,YTACKA,XRAVAN,YRAVAN,ZRAVAN)
!DAJE PRESEK PRAVE I RAVNI
TRAVAN=-((YSL-YTACKA)*ENY+ZSL*ENZ)/(ENY*PY+ENZ*PZ)

XRAVAN=XSL+TRAVAN*PX
YRAVAN=YSL+TRAVAN*PY
ZRAVAN=ZSL+TRAVAN*PZ
RETURN
END SUBROUTINE PRES_RAVAN


SUBROUTINE TACKA_ELIPS(XSL,YSL,ZSL)
!PODPROGRAM BIRA SLUCAJNU TACKU IZMEDJU DVA PARALELNA  ELIPSOIDA
PRINT *, 'TACKA_ELIPS'
 DO
        CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
        FISP=2.*PI*SLBR

                DO      !BIRA SLUCAJNI PRAVAC TAKO DA JE UGAO >PI/2
                CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)
                TETASP=ACOS(2.*SLBR-1.)
                IF(TETASP>(PI/2.)) EXIT
 END DO


!OSA1=RC+RSTART                 !POLUOSE PRVOG ELIPSOIDA
!OSA2=DUBINA+RSTART
!OSA3=RC+REND            !POLUOSE DRUGOG ELIPSOIDA
!OSA4=DUBINA+REND
!OSA5=RC+RM1
!OSA6=DUBINA+RM1
!OSA7=RC+RM2
!OSA8=DUBINA+RM2

CALL RANDOM_NUMBER(SLBR)

!RSP=(osa1**3+slbr*(OSA4**3-osa1**3))**(1./3.)          NEKA STARA KOMANDA, NE
ZNAM ODAKLE MI OVE FORMULE
!bira se slucajna tacka u sfernom segmentu .
!SFERE IMAJU POLUPRECNIKE RC+RSTART I DUBINA +REND

IF(RC<DUBINA)THEN
RSP=RC+(DUBINA+REND-RC)*SLBR**(1./3.)
END IF

IF(RC>DUBINA)THEN
RSP=DUBINA+(RC+REND-DUBINA)*SLBR**(1./3.)
END IF
```

```
XSP=RSP*COS(FISP)*SIN(TETASP) !ODABIR TACKE U SFERI
YSP=RSP*SIN(FISP)*SIN(TETASP)
ZSP=RSP*COS(TETASP)

RASTXY=(SQRT(XSP**2+YSP**2))

IF(RASTXY>OSA3)CYCLE
IF(RASTXY>OSA1) GO TO 10

!DA LI JE TACKA IZMEDJU ELIPSOIDA
PODKR=1.-(XSP/OSA1)**2-(YSP/OSA2)**2

PRINT *, 'PODKR',PODKR,XSP,OSA1,YSP,OSA2

ZEL1=-OSA2*SQRT(1.-(XSP/OSA1)**2-(YSP/OSA2)**2)
IF(ZSP>ZEL1)CYCLE
10 CONTINUE

  PODK=1.-(XSP/OSA3)**2-(YSP/OSA3)**2.
  IF(1.-(XSP/OSA3)**2-(YSP/OSA3)**2<0.) PODK=0.
  PRINT *, 'PODK',PODK
  ZEL2=-(OSA4)*SQRT(PODK)


 IF(ZSP<ZEL2)CYCLE
 !ODREDJIVANJE RASTOJANJA OD OSE LEVOG DONJEG CILINDRA
TP=YSP*SIN(ALFA)+ZSP*COS(ALFA)-DELTAZ*COS(ALFA)
!KOORDINATE PRESECNE TACKE IZMEDJU OSE LEVOG CILINDRA I RAVNI
NORMALNE NA NJU SU
YNO=TP*SIN(ALFA)
ZNO=TP*COS(ALFA)+DELTAZ

DIS=SQRT(XSP**2+(YNO-YSP)**2+(ZNO-ZSP)**2)

IF(DIS<RD) CYCLE

!ODREDJIVANJE RASTOJANJA OD OSE DESNOG DONJEG CILINDRA

TP1=-YSP*SIN(ALFA)+ZSP*COS(ALFA)-DELTAZ*COS(ALFA)
!KOORDINATE PRESECNE TACKE IZMEDJU OSE DESNOG CILINDRA  I RAVNI
NORMALNE NA NJU SU
YNO1=-TP*SIN(ALFA)
ZNO1=TP*COS(ALFA)+DELTAZ

DIS1=SQRT(XSP**2+(YNO-YSP)**2+(ZNO-ZSP)**2)

IF(DIS1<RD) CYCLE

XSL=XSP
YSL=YSP
```

```
ZSL=ZSP
EXIT
END DO
END    SUBROUTINE TACKA_ELIPS

SUBROUTINE
PRAVA_ELIPS(INDELIPS,XSL,YSL,ZSL,AEL,BEL,CEL,PX,PY,PZ,X1,Y1,Z1,X2,Y2,Z2)
!AEL,BEL,ZEL POLUOSE ELIPSOIDA
!PX,PY,PZ  VEKTOR PRAVCA PRAVE
!NALAZI KOORDINATE PRESEKA PRAVE I ELIPSOIDA
PRINT *, 'PRAVAELIPS'
INDELIPS=0  !ZNACI NEMA PRESEKA

ELA=PX**2/AEL**2+PY**2/BEL**2+PZ**2/CEL**2
ELB=2.*(PX*XSL/AEL**2+PY*YSL/BEL**2+PZ*ZSL/CEL**2)
ELC=XSL**2/AEL**2+YSL**2/BEL**2+ZSL**2/CEL**2-1.

DISKEL=ELB**2-4.*ELA*ELC

!PRINT *, 'DISKEL',DISKEL

        IF(DISKEL<0.)THEN
        INDELIPS=0
        RETURN
        ELSE
        INDELIPS=1
TEL1=(-ELB+SQRT(DISKEL))/2./ELA
TEL2=(-ELB-SQRT(DISKEL))/2./ELA


!print *, ' tel1, tel2', tel1, tel2

X1=XSL+TEL1*PX
Y1=YSL+TEL1*PY
Z1=ZSL+TEL1*PZ

X2=XSL+TEL2*PX
Y2=YSL+TEL2*PY
Z2=ZSL+TEL2*PZ
END IF
END SUBROUTINE PRAVA_ELIPS


SUBROUTINE PRESVAZ_EL(INDE)
INDE=0        !NE PROLAZI VAZDUSNU SUPLJINU U ELIPTICNOM DELU I IDE
DIREKTNO U TKIVO

IF(TETA<PI/2.)THEN
IF(ZSL<AMIN1(Z1,Z2))INDE=1     !PROLAZI VAZDUSNU SUPLJINU U ELIPTICNOM
DELU
```

```
else
IF(ZSL>AMAX1(Z1,Z2))INDE=1    !PROLAZI VAZDUSNU SUPLJINU U ELIPTICNOM
DELU
end if
END SUBROUTINE PRESVAZ_EL


SUBROUTINE PRESCIL_KOSI(ZNAK,DELTAZ,ALFAX,R,I,XP1,YP1,ZP1,XP2,YP2,ZP2)
INTEGER ZNAK


!EKSTENZIJA KC ZNACI KOSI CILINDAR

AKC=PX**2+(PY*cos(alfax))**2+2.*ZNAK*SIN(ALFAX)*COS(ALFAX)*PY*PZ+PZ**2*
(SIN(ALFAX))**2
BKC=2.*PX*XSL+2.*PY*YSL*(COS(ALFAX))**2+2.*SIN(ALFAX)*COS(ALFAX)*ZNA
K*(YSL*PZ+ZSL*PY-DELTAZ*PY)+2.*(SIN(ALFAX))**2*(ZSL-DELTAZ)*PZ

CKC=XSL**2+YSL**2*(COS(ALFAX))**2+2.*ZNAK*SIN(ALFAX)*COS(ALFAX)*(YSL
*ZSL-YSL*DELTAZ)+(ZSL-DELTAZ)**2*SIN(ALFAX)*SIN(ALFAX)-R**2

DISKRKC=BKC**2-4.*AKC*CKC

!PRINT *, ' DISKRKC',DISKRKC,AKC,BKC,CKC
IF(DISKRKC<0)THEN
I=0      !cilindar promasen
RETURN

ELSE
I=1
T1=(-BKC+SQRT(DISKRKC))/2./AKC
T2=(-BKC-SQRT(DISKRKC))/2./AKC

XP1=XSL+T1*PX
YP1=YSL+T1*PY
ZP1=ZSL+T1*PZ

XP2=XSL+T2*PX
YP2=YSL+T2*PY
ZP2=ZSL+T2*PZ
END IF
END SUBROUTINE PRESCIL_KOSI


subroutine akolinear(u1,s1,p1,u2,s2,p2,u3,s3,p3)
!proverava da li su tri tracke kolinearne ili ne- sluzi da se proveravaju drugi delovi programa
uzi=(s2-s1)*(p3-p1)-(s3-s1)*(p3-p1)
uzj=(p2-p1)*(u3-u1)-(u2-u1)*(p3-p1)
uzk=(u2-u1)*(s3-s1)-(s2-s1)*(u3-u1)
```

```
print *, 'uzi, uzj, uzk',uzi, uzj, uzk
end subroutine akolinear


subroutine akolinear1(u1,s1,p1,u2,s2,p2,u3,s3,p3)
real int1, int2
!proverava da li su tri tracke kolinearne ili ne- sluzi da se proveravaju drugi delovi programa
!proverava na osnovu skalarnog proizvoda
int1=sqrt((u2-u1)**2+(s2-s1)**2+(p2-p1)**2)
int2=sqrt((u3-u1)**2+(s3-s1)**2+(p3-p1)**2)
skproizvod=(u2-u1)*(u3-u1)+(s2-s1)*(s3-s1)+(p2-p1)*(p3-p1)
print *, 'skproizvod',skproizvod, int1,int2
skproizvod=skproizvod/(int1*int2)
end subroutine akolinear1


subroutine verovatnoce(spx)
I=1
do
IF(EUPAD<ENSRIM(I))EXIT
I=I+1
END DO
IF(EUPAD>0.65)THEN
SPX=(((SP(I)-SP(I+1))*(ENSRIM(I+1)-EUPAD))/(ENSRIM(I+1)-ENSRIM(I)))+SP(I+1)
END IF
IF(EUPAD<=0.65)THEN
SPX=SP(I+1)+(((SP(I)-SP(I+1))*(EUPAD-ENSRIM(I)))/(ENSRIM(I+1)-ENSRIM(I)))
END IF
end subroutine verovatnoce


 subroutine bioloskiefekti(M,G1,S,G2)
 M=0
 G1=0
 S=0
 G2=0

 !!!odredjivanje faze celije
 call random_number(slbr)
 print *, 'slbr ',slbr

if(slbr<0.1)then

 M=1
  ifaza=1

    end if


if(slbr>0.1.and.slbr<0.4)then
```

```
 G1 = 1
  ifaza=2
   end if

if(slbr>0.4.and.slbr<0.7)then
 S = 1
  ifaza=3
   end if

if(slbr>0.7)then
 G2 = 1
  ifaza=4
   end if

!!!!!!da se odredi moguci efekat

call random_number(slbr)

if(slbr<0.25)then
 print*, 'cell kiling'
 KIL=KIL+1
  end if

if(slbr>0.25.and.slbr<0.5)then
 print*, 'transformation'
 TRANS=TRANS+1
  end if

if(slbr<0.5.and.slbr<0.75)then
 print*, 'production of lession'
LES=LES+1

!!!!!! ako je izazvan ovaj efekat odredjujemo koja je faza

 call random_number(slbr)

 if(slbr<0.25)then
  print*, 'formation of cluster'

  form=form+1
   end if

if(slbr>0.25.and.slbr<0.5)then
 print*, 'rejoining-misriejoining dynamics'
 rej=rej+1
  end if

if(slbr<0.5.and.slbr<0.75)then
 print*, 'fixation of damage'
```

```
 dam=dam+1
  end if

if(slbr>0.75)then
 print*, 'promotion of neoplastic lession'

 neop=neop+1
  end if
   end if  !!!!od efekta production of lession

if(slbr>0.75)then
  print*, 'emisija bystander signala'

  bystand=bystand+1
    end if

verovatnoca_efekta_kil=kil/broj
verovatnoca_efekta_trans=trans/broj
verovatnoca_efekta_les=les/broj
verovatnoca_efekta_bystand=bystand/broj

  !PRINT *, 'KIL, TRANS,LES,bystand',KIL, TRANS,LES,bystand


 print*,'verovatnoca_efekta_kil',verovatnoca_efekta_kil
 print*,'verovatnoca_efekta_trans',verovatnoca_efekta_trans
 print*,'verovatnoca_efekta_les',verovatnoca_efekta_les
 print*,'verovatnoca_efekta_bystand',verovatnoca_efekta_bystand

 end subroutine bioloskiefekti

END


SUBROUTINE ELIPSOID(X_SL,Y_SL,Z_SL)
COMMON/OSE/A,C,RD,YSL
PI=4.*ATAN(1.)
B=A
!NALAZIMO NAJMANJU OSU I NORMIRAMO ELIPSOID TAKO DA
!NAJMANJA OSA BUDE JEDNAKA JEDINICI
R_MIN=MIN(A,B,C)
A_NORM=A/R_MIN
B_NORM=B/R_MIN
C_NORM=C/R_MIN

DO
!SLUCAJNI BROJEVI ZA GENERISANJE UNIFORMNO RASPOREDJENI TACAKA NA
JEDINICNOJ SFERI
CALL RANDOM_NUMBER(Q1)
CALL RANDOM_NUMBER(Q2)
```

```
!UNIFORMNE TACKE NA SFERI
PHI=2.*PI*Q1
THETA=ACOS(2.*Q2-1.)


X=SIN(THETA)*COS(PHI)
Y=SIN(THETA)*SIN(PHI)
Z=COS(THETA)
!TACKE NA SFERI SKALIRAMO U TACKE NA ELIPSOIDU SA ODREDJENOM
VEROVATNOCOM,
!OVO JE SLUCAJ ACCEPTANCE - REJECTION METHODA GDE SE
!TACKE SE BIRAJU AKKO JE ISPUNJEN USLOV
((X/A)**2+(Y/B)**2+(Z/C)**2)>=Q**2
!GDE JE Q SLUCAJAN BROJ
!U TOM SLUCAJU TACKE NA ELIPSOIDU SU HOMOGENO RASPOREDJENE PO
POVRSINI ELIPSOIDA
CALL RANDOM_NUMBER(Q)
IF (((X/A)**2+(Y/B)**2+(Z/C)**2)>=Q**2) THEN
        !SKALIRAMO TACKE NA ELIPSOIDU
        X_SL=A*X
        Y_SL=B*Y
        Z_SL=C*Z
if (z_sl>0.) cycle
ANOEF=-C
AKOEFPR=ANOEF/RD
ZPRAVA=AKOEFPR*YSL+ANOEF
IF(Z_SL<ZPRAVA)CYCLE
ZPRAVA=-AKOEFPR*YSL+ANOEF
IF(Z_SL<ZPRAVA)CYCLE
EXIT
ELSE
!USLOV NIJE ZADOVOLJEN, BIRAMO PONOVO TACKE
CYCLE
END IF
END DO
RETURN
END SUBROUTINE
```

Садржај:

УВОД 1
1. ОСНОВНЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ РАДОНА И ЊЕГОВИХ ПОТОМАКА. ДОЗИМЕТРИЈА 6
1.1 Особине радона 6
1.1.1 Таложење радиоактивних аеросола у људским плућима 8
1.2 Дозиметрија 12
2 ДОЗИМЕТРИЈСКИ МОДЕЛ ЉУДСКОГ РЕСПИРАТОРНОГ ТРАКТА (ИЦРП66) 16
2.1 Морфометрија 17
2.1.1 Регион ван грудног коша (ЕТ) 17
2.1.2 Бронхијални регион (ББ) 18
2.1.3 Бронхиоларни регион (бб) 23
2.1.4 Алвеоларни регион (АИ) 24
2.2 Модел депозиције (ИЦРП66) 25
3 МИКРОДОЗИМЕТРИЈА 30
3.1 Трансфер енергије јонизијућег зрачења 30
3.2 Основне микродозиметријске величине 32
3.3 Нанодозиметрија 34
3.3.1 Нанодозиметријски концепт елементарне запремине 37
3.3.2 Механизми поправке ДСБ-а 37
3.3.3 Механизми смрти ћелије услед зрачења 39
3.3.4 Модели преживљавања ћелије 39
3.4 Биолошки ефекти зрачења 40
3.4.1 Релација доза-ефекат 43
4 ГЕОМЕТРИЈСКИ МОДЕЛ БИФУРКАЦИОНЕ ОБЛАСТИ ЗА СИМЕТРИЧНО И АСИМЕТРИЧНО ГРАНАЊЕ 44
4.1 Симетрично гранање 44
4.2 Асиметрично гранање 52
4.3 Резултати 65
5 БАЈСТАНДЕР ЕФЕКАТ ИНДУКОВАН ЗРАЧЕЊЕМ 70
5.1 Опис модела 70
5.2 Опис програма 72
5.3 Приказ добијених резултата при прорачуну вероватноће појаве бајстандер ефекта по погодку, изазваног алфа честицама емитованих радоновим потомцима, уз примену аналитичког модела трахеобронхијалног стабла 77
5.4 Приказ добијених резултата при прорачуну вероватноће појаве бајстандер ефекта по mSv, изазваног алфа честицама емитованих радоновим потомцима, уз примену аналитичког модела трахеобронхијалног стабла 81
5.5 Дискусија резултата 84
ЗАКЉУЧАК 87
РЕФЕРЕНЦЕ: 89
ДОДАТАК 99

J Radioanal Nucl Chem (2011) 289:939–944
DOI 10.1007/s10967-011-1201-0

Dependence of the probability of biological effects per hit, induced by radiation emitted by ^{222}Rn, from alpha particle energies and the geometry of tracheobronchial tree

Brankica Jovanović · Dragoslav Nikezić

Received: 17 May 2011 / Published online: 3 June 2011
© Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2011

Abstract Biological effects of radiation in terms of their effect on living cells are considered in this work. In dosimetry of the human lung exist the need to include the influence of the biological effects. The aim of this work is to calculate the probability of biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit induced by alpha particle radiation on sensitive cells of human lung. Probability was calculated by applying the analytical model cylinder bifurcation (Nikezić et al., Int J Radiat Biol 79(3):175–180, 2003; Nikezić and Yu, Radiat Environ Biophys 42:49–53, 2003) which was created to simulate the geometry of human lung with the geometric distribution of cell nuclei in the airway wall of the tracheobronchial tree. This analytical model of the human traheobronchial tree represent the exstension of the ICRP66 model, and follows it as much as possible. Reported probabilities are calculated for various targets and alpha particle energies in order to show dependence of the probability of biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit from alpha particle energies and the geometry of tracheobronchial tree for the human lung.

Keywords Biological effects · Alpha particle · Probability

Introduction

In this work its considered biological effects of radiation in terms of their effect on living cells. The body has repair mechanisms against damage induced by radiation as well as by chemical carcinogens. Consequently, biological effects of radiation on living cells may result in three outcomes: (1) injured or damaged cells repair themselves, resulting in no residual damage; (2) cells die, much like millions of body cells do every day, being replaced through normal biological processes; or (3) cells incorrectly repair themselves resulting in a biophysical change.

Ionizing radiation causes an array of lesions at cellular level that trigger a cascade of molecular responses by which either DNA damage is readily recognized and acted upon or that elicit delayed effects as a result of non-targeted action of radiation [3]. Ionization may form chemically active substances which in some cases alter the structure of the cells. These alterations may be the same as those changes that occur naturally in the cell and may have no negative effect.

Genomic instability has been historically associated with ionizing radiation exposure at low doses and is strongly influenced by radiation quality [4, 5]. It has been demonstrated that a single alpha particle traversal, i.e. the typical exposure regimes to radon, is sufficient to initiate this phenomenon [6].

Some ionizing events produce substances not normally found in the cell. These can lead to a breakdown of the cell structure and its components. Cells can repair the damage if it is limited. Even damage to the chromosomes is usually repaired. Many thousands of chromosome aberrations (changes) occur constantly in our bodies. We have effective mechanisms to repair these changes.

If a damaged cell needs to perform a function before it has had time to repair itself, it will either be unable to perform the repair function or perform the function incorrectly or incompletely. The result may be cells that cannot perform their normal functions or that now are damaging to other cells. These altered cells may be unable to reproduce

B. Jovanović (✉) · D. Nikezić
Faculty of Science, University of Kragujevac,
R. Domanović 12, 34000 Kragujevac, Serbia
e-mail: brankicaw@hotmail.com

themselves or may reproduce at an uncontrolled rate. Such cells can be the underlying causes of cancers.

If a cell is extensively damaged by radiation, or damaged in such a way that reproduction is affected, the cell may die. Radiation damage to cells may depend on how sensitive the cells are to radiation. All cells are not equally sensitive to radiation damage. In general, cells which divide rapidly and/or are relatively non-specialized tend to show effects at lower doses of radiation then those which are less rapidly dividing and more specialized. Examples of the more sensitive cells are those which produce blood. This is the most sensitive biological indicator of radiation exposure.

The standard paradigm for radiation effects in cellular systems has involved direct damage to DNA and in particular, DNA double strand breaks as the triggering lesions leading to mutation, cell death and transformation. Recently, however, a growing body of evidence has reported non-targeted effects, which are not a direct consequence of the initial lesions produced in cellular DNA. These have included bystander responses, genomic instability, gene induction, adaptive responses and low dose hypersensitivity [7].

The probability of biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit on sensitive cells of human lung was calculated in this work, by applying ICRP66 [8] model of the human respiratory tract for various combinations of sources, targets and alpha particle energies. The probability of biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit represent the number of responding cells per cell that is traversed by an alpha-particle. The purpose of this work is to show dependence of the probability of biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit from alpha particle energies and the geometry of tracheobronchial tree for the human lung [1, 2].

Model

An analytical model of symmetrical bifurcation with cylindrical geometry was created in our previous articles [9, 10] to simulate the geometry of tracheobronchial tree for the human lung. The model is in accordance with one proposed by ICRP66 as the most authoritative in this field in sence of specification of dimensions. This model represent the exstension of the ICRP66 model. The probability of biological effects is calculated separately for different targets, namely, for basal and secretory cells in bronchi region (generations 1–8, symbolized as BB in ICRP66), and for secretory cells in bronchiolar region (generations 9–14, symbolized as bb in ICRP66). The wall of the airway tube in BB comprises of 5 μm of mucus, 6 μm of cilia,

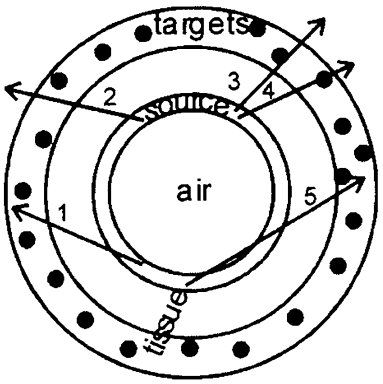


Fig. 1 Representation of geometrical model of airway tube with constructed cells (*illustrated by black spots*). The alpha particle tracks are schematically *illustrated by arrows*

10 μm of tissue without sensitive cells, 30 μm of a layer containing secretory cells, and 15 μm of a layer containing basal cells (this layer is partially overlapped with the secretory cell layer by 5). The tube wall in bb comprises of 2 μm of mucus, 4 μm of cilia, 4 μm of insensitive tissue, and 8 μm of a layer with secretory cells. We simulated different α-particle histories in such geometry and investigated possible hits of cell. The number of simulations was 10,000. The alpha particle tracks are schematically illustrated by arrows on Fig. 1. The α-particle are with 6 and 7.69 MeV energies which are emitted in ^{222}Rn chain from shorter-lived radon progeny (6 MeV from Po-218 and 7.69 MeV from Po-214). Alpha particles emitted by radon progeny are deposited on inner surface of airways tubes in the human lung.

A FORTRAN90 computer program MC_BIOEFFECT.F90, based on the Monte Carlo methods, has been developed to solve the tasks. All calculations have been preformed with the best estimates of the input parameters of the model.

The first step in program is the construction of cells in a given layer according to their volume aboundance. The number of cells is computed through division of the volume of the layer by the volume abundance given in [11] as shown in Fig. 1. These cell are randomly distributed within the layers, and their positions are stored in the computer memory. The diameter of the basal cell nucleus was taken as 9 μm. According to ICRP66, basal cells are located between 46 and 61 μm from the top of the mucus, in BB region. Secretory cells are present in both BB and bb. The depth distributions of secretory cells are different in these two regions. The diameter of secretory cell nuclei is 9 μm in BB region. In ICRP66, the secretory cell layer started at 21 μm and ended at 51 μm, with no cell distribution or abundance given. The diameter of secretory cell nuclei is 8 μm in bb region. Secretory cells are situated in bb from 10 to 18 μm below the top of the mucus (ICRP66).

Trajectories of alpha particles were simulated in the system of airway tubes. For each particle, it was determined whether it hit any of the cell. If a cell is hit the probability of biological effects is calculated. The probability of biological effects per hit is calculated as the ratio of the number of appearances of the biological effects, in such geometry, and the number of hits. The appearance of the biological effects (transformation cell and production of lesion) has been simulated by the Monte Carlo method. If no cell is hit, the process is repeated by choosing new particle history. Propagation of alpha particle in such model was simulated by the Monte Carlo method, also. The initial direction of alpha particles and their starting points are sampled. If an alpha particle is not emitted towards the target the previous step is repeated. Stopping powers of alpha particles in tissue and air are calculated using SRIM 2003.

Results

Calculations have been performed for the various source-target combinations. The sources included fast (FM) and slow (SM) mucus in BB and bb region. The targets are basal and secretory cells in BB region, and secretory cells in bb region. Probability of direct effect has been calculated for alpha particle with 6 and 7.69 MeV energies which are emitted in ^{222}Rn chain. Results of these calculations are given in Figs. 2, 3, 4, 5, 6, 7.

Figure 2 shows the results for secretory cells in the BB region. The highest value of probability of transformation cell is in the generation 2, 0.0896 per hit for the 7.69-MeV (slow mucus) alpha energy. The lowest value of probability of transformation cell is in the generation 0, and amounted

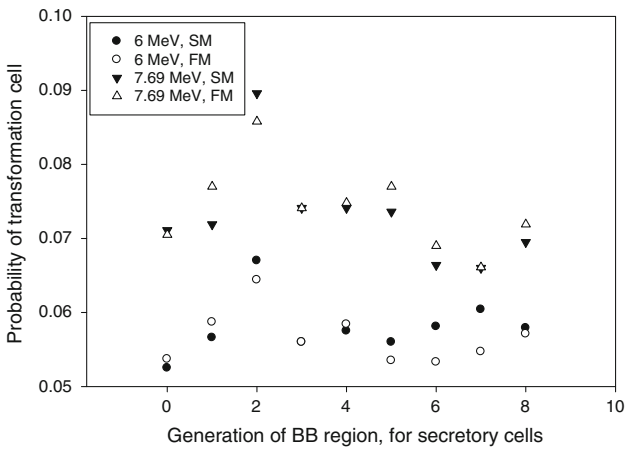


Fig. 2 Probability of transformation cell per hit in BB region, for secretory cells. Results are presented for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast FM and slow clearing SM mucus)

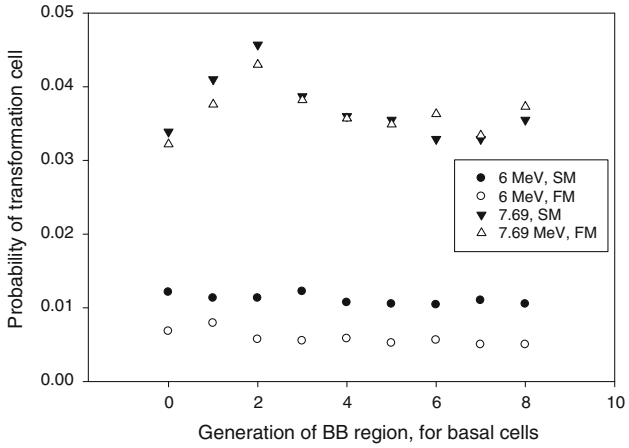


Fig. 3 Probability of transformation cell per hit in BB region, for basal cells. Results are presented for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast FM and slow clearing SM mucus)

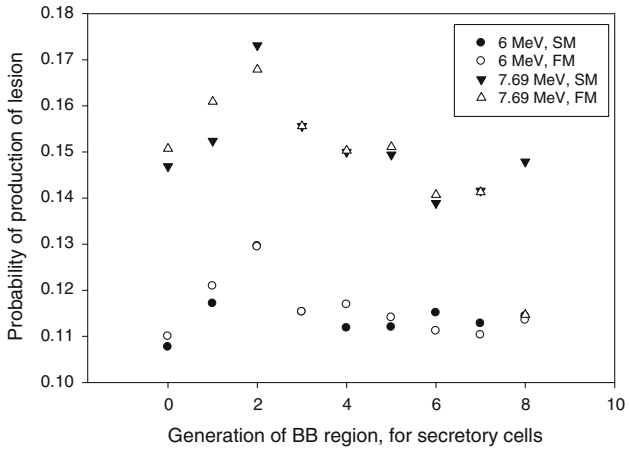


Fig. 4 Probability of production of lesion per hit in BB region, for secretory cells. Results are presented for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast FM and slow clearing SM mucus)

0.0525 per hit for 6-MeV alpha energy (slow mucus). There is a complete overlapping in values of probability of transformation cell for the same energies and different mucus in generation 3 and in generation 7 for 7.69-MeV alpha energy, and in generation 3 for 6-MeV alpha energy. For other values, there is percent difference between values. Percent difference between values of probability of transformation cell for different energies, is the greatest in generation 2, and amounted 28.12% .

Figure 3 shows the results for basal cells in the BB region. The highest value of probability of transformation cell is in the generation 2, 0.043 per hit for the 7.69-MeV (slow mucus) alpha energy. The lowest value of probability of transformation cell is in the generation 8, and amounted

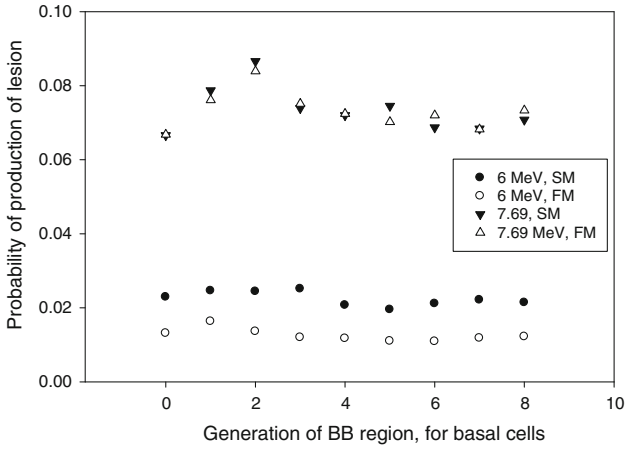


Fig. 5 Probability of production of lesion per hit in BB region, for basal cells. Results are presented for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast FM and slow clearing SM mucus)

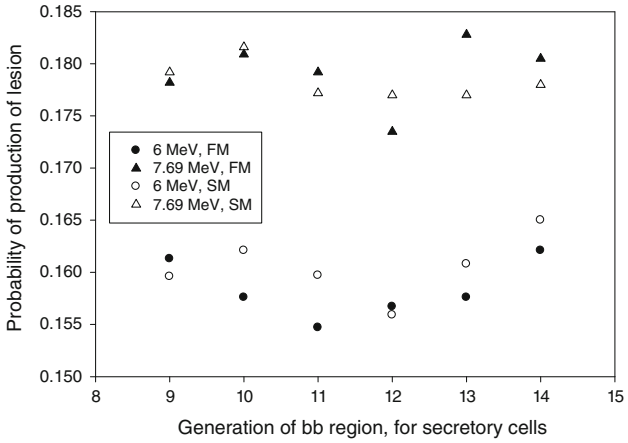


Fig. 7 Probability of production of lesion per hit in bb region, for secretory cells. Results are presented for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast FM and slow clearing SM mucus)

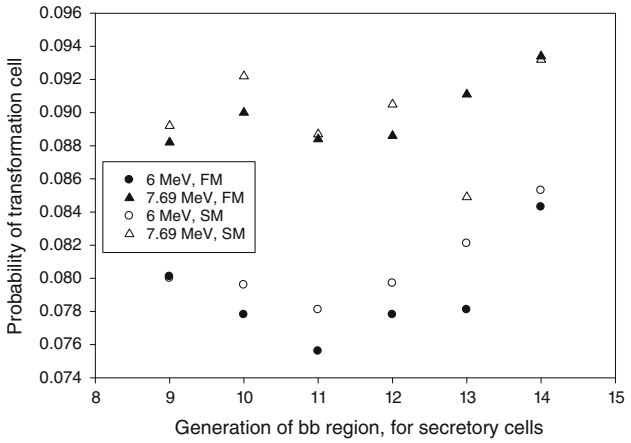


Fig. 6 Probability of transformation cell per hit in bb region, for secretory cells. Results are presented for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast FM and slow clearing SM mucus)

0.005 per hit for 6-MeV alpha energy (slow mucus). There is an overlapping in values of probability of transformation cell for the same energies and different mucus in generations 3 and in generation 4 for 7.69-MeV alpha energy. For other values, there is percent difference between values. Percent difference between values of probability of transformation cell for different energies, is the greatest in generation 2, and amounted 86.74%.

Figure 4 shows the results for secretory cells in the BB region. The highest value of probability of production of lesion is in the generation 2, 0.1731 per hit for the 7.69-MeV (slow mucus) alpha energy. The lowest value of probability of production of lesion is in the generation 0, and amounted 0.1077 per hit for 6-MeV alpha energy (slow mucus). There is a complete overlapping in values of probability of production of lesion for the same energies and different mucus in generation 3 for 7.69-MeV alpha energy. For other values, there is percent difference between values. Percent difference between values of probability of production of lesion for different energies, is the greatest in generation 2, and amounted 25.24%.

Figure 5 shows the results for basal cells in the BB region. The highest value of probability of production of lesion is in the generation 2, 0.0866 per hit for the 7.69-MeV (slow mucus) alpha energy. The lowest value of probability of production of lesion is in the generation 6, and amounted 0.109 per hit for 6-MeV alpha energy (fast mucus). There is a complete overlapping in values of probability of production of lesion for the same energies and different mucus in generation 4 for 7.69-MeV alpha energy. For other values, there is percent difference between values. Percent difference between values of probability of production of lesion for different energies, is the greatest in generation 2, and amounted 71.82%.

Figure 6 shows the results for secretory cells in the bb region. The highest value of probability of transformation cell is in the generation 14, 0.0934 per hit for the 7.69-MeV (fast mucus) alpha energy. The lowest value of probability of transformation cell is in the generation 11, and amounted 0.0756 per hit for 6-MeV alpha energy (fast mucus). There is no one overlapping in values of probability of transformation cell for the same energies and different. For all values, there is percent difference between values. Percent difference between values of probability of transformation cell for different energies, is the greatest in generation 10, and amounted 15.62%.

Figure 7 shows the results for secretory cells in the bb region. The highest value of probability of production of lesion is in the generation 13, 0.1828 per hit for the

7.69-MeV (fast mucus) alpha energy. The lowest value of probability of production of lesion is in the generation 11, and amounted 0.1547 per hit for 6-MeV alpha energy (fast mucus). There is no one complete overlapping in values of probability of production of lesion for the same energies and different mucus. For all values, there is percent difference between values. Percent difference between values of probability of production of lesion for different energies, is the greatest in generation 13, and amounted 13.24%.

Conclusion

This work simulate the bifurcation geometry of tracheobronchial tree of the human lung, for the purpose of calculating probability of a biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit. Calculations have been performed for the various source-target combinations and different energies. The present work shows that a dependence between the energy of alpha particle and the probability of a biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit exists, such as that the probability of a biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit increases if the energy of alpha particle increases. That dependence is particularly expressed in the BB region, for basal cells, for transformation cell. In this case, percent difference, between values of probability of transformation cell per hit for different energies, is the greatest in generation 2, and amounted 86.74%. Dependence of the probability of biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit from the geometry of tracheobronchial tree for the human lung exists, for all effects.

The highest value of probability of biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit is for production of lesion in the generation 13 (for secretory cells, fast mucus), 0.1828 per hit for the 7.69-MeV alpha energy. The lowest value of probability of biological effects (transformation cell and production of lesion) per hit is for transformation cell in the generation 8 and amounts 0.005 per hit for 6-MeV alpha energy (for basal cells, slow mucus).

Discussion

There is evidence that a single alpha particle can cause major genomic changes in a cell, including transformation cell and production of lesion. Even allowing for a substantial degree of repair, the passage of a single alpha particle has the potential to cause irreparable damage in cells that are not killed.

Radon is one of the most extensively investigated human carcinogens. The carcinogenicity of radon is convincingly documented through epidemiologic studies of underground miners [12], and number of studies carried out on radon in groundwater [13], all showing a markedly increased risk of cancer. In many situations such as showering and washing, radon is released from the water and contributes to the total inhalation risk associated with radon in indoor air [14].

The exposure response relationship has been well characterized by analyses of the epidemiologic data from the miner studies, and a number of modifiers of the exposure–response relationship have been identified, including exposure rate, age, and smoking [15].

A long-standing problem in the radiation sciences is that energy from radiation must be deposited in the cell nucleus to induce a biological effect. A number of non targeted, delayed effects of ionizing radiation have been described that challenge the solving of this problem and create new approaches, as our work, to evaluating potential hazards associated with radiation exposure. For many years of exposures at very high levels of radon, most cell will receive a hit, but, the influence of biological effects from the hit cell was not considered in the estimates of the received dose.

Acknowledgments This work was supported by Serbian Ministry of Science and Environmental Protection, through the project No 171021.

References

1. Nikezić D, Novaković B, Yu KN (2003) Absorbed fraction of the radon progeny in human bronchial airways with bifurcation geometry. Int J Radiat Biol 79(3):175–180
2. Nikezić D, Yu KN (2003) Absorbed fraction of alpha-particles emitted in bifurcation regions of the human tracheo-bronchial tree. Radiat Environ Biophys 42:49–53
3. Manti L, D'Arco A (2008) Cooperative biological effects between ionizing radiation and other physical and chemical agents. Mutat Res Rev Mutat Res 704:115–122
4. Manti L, Jamali M, Prise KM, Michael BD, Trott KR (1997) Genomic instability in Chinese hamster cells after exposure to x-rays, neutrons or alpha -particles of different LET. Radiat Res 147:22–28
5. Smith LE, Nagar S, Kim GJ, Morgan WF (2003) Radiation-induced genomic instability: radiation quality and dose response. Health Phys 85:23–29
6. Kadhim MA, Marsden SJ, Goodhead DT, Malcolmson AM, Folkard M, Prise KM, Michael BD (2001) Long-term genomic instability in human lymphocytes induced by single-particle irradiation. Radiat Res 155:122–126
7. Prise KM, Belyakov OV, Newman HC, Patel S, Schettino G, Folkard M, Michael BD (INVITED) (2002) Non-targeted effects of radiation: bystander responses in cell and tissue models. Radiat Prot Dosim 99(1–4):223–226
8. ICRP Human respiratory tract model for radiological protection (1994) A report of a task group of the International Commission

on Radiological Protection. I.C.R.P. Publication 66. Pergamon Press, New York
9. Jovanović B, Nikezić D (2010) Probability of bystander effect induced by alpha-particles emitted by radon progeny using the analytical model of tracheobronchial tree. Radiat Prot Dosim 142(2–4):168–173
10. Jovanović B, Nikezić D (2011) Probability of bystander effect per mSv induced by α-particle radiation. J Radioanal Nucl Chem. doi:10.1007/s10967-011-1110-2
11. Mercer RR, Russel ML, Crapo JD (1991) Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. Health Phys 61:117–130
12. Calin MR, Calin MA (2010) Evaluation of the radon concentration in Ocna Dej salt mine Romania. J Radioanal Nucl Chem 286:169–173
13. Lopez MG, Sanchez AM (2008) Present status of ^{222}Rn in groundwater in Extremadara. J Environ Radioact 99(10):1539–1543
14. Darko EO, Adukpo OK, Fletcher JJ, Awudu AR, Otoo F (2010) Preliminary studies on ^{222}Rn concentration in ground water from selected areas of the Accra metropolis in Ghana. J Radioanal Nucl Chem 283:507–512
15. Biological effects of ionizing radiation (BEIR) (1999) Biological effects of ionizing radiation (BEIR) VI report: the health effects of exposure to indoor radon. National Academy of Sciences, Washington, DC

J Radioanal Nucl Chem (2011) 289:751–755
DOI 10.1007/s10967-011-1110-2

Probability of bystander effect per mSv induced by α-particle radiation

Brankica Jovanović · Dragoslav Nikezić

Received: 30 March 2011 / Published online: 13 May 2011
© Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2011

Abstract Radiation-induced bystander effect represents a paradigm shift in our understanding of the radiobiological effects of ionizing radiation in sense that they may also contribute to the final biological consequences of exposure to low doses of radiation. There exist the need to include the influence of the bystander effect in dosimetry of the human lung. The purpose of this work is to calculate the probability of bystander effect per one mSv, induced by α-particle radiation on sensitive cells of human lung. In this aim, a analytical model of cylinder bifurcation was created to simulate the geometry of human lung, with the distribution of cell in the airway wall of the tracheobronchial tree. This analytical model of the human tracheobronchial tree represents the extension of the ICRP66 model. Propagation of α-particle in human lung and airway tubes was simulated by Monte Carlo method. Calculations have been performed for the various source-target combinations. The results are given for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two existing sources (fast and slow clearing mucus).

Keywords Bystander effect · α-particle · Tracheobronchial tree · Cell

Introduction

In the radiation science, bystander effect has come to be closely defined as the induction of biological effects in cells that are not directly traversed by a charged particle, but are in proximity to irradiated cells. Also, the bystander effect is the phenomenon, when non irradiated cells exhibit irradiated effects as a result of signals received from nearby radiation treated cells [1]. Reported bystander effects include increases or decreases in damage-inducible and stress-related proteins, increases or decreases in reactive oxygen species, cell death or cell proliferation, cell differentiation, radio adaptation, induction of mutations and chromosome aberrations and chromosomal instability [2–8].

The radiation-induced bystander effect represents a paradigm shift in our understanding of the radiobiological effects of ionizing radiation, in that extranuclear and extracellular events may also contribute to the final biological consequences of exposure to low doses of radiation. Although radiation-induced bystander effects have been well documented in a variety of biological systems, the mechanism is fully known. It is likely that multiple pathways are involved in the bystander phenomenon, and different cell types respond differently to bystander signaling [9]. This phenomenon, has been postulated to impact both the estimation of risks of exposure to ionizing radiation and radiotherapy [10].

The probability of bystander effect per unit effective dose (in mSv) for sensitive cells of human lung was calculated in this work, by applying an analytical model [11–13] of the human respiratory tract for various combinations of sources, targets and alpha particle energies. This analytical model of the human tracheobronchial tree represent the extension of the ICRP66 [14] model. The probability of bystander effect per mSv represent the number of bystander-responding cells per cell that is traversed by an alpha-particle per mSv. The aim of this work is to show dependence of the probability of bystander effect per mSv on alpha particle energy.

B. Jovanović (✉) · D. Nikezić
Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanović 12, 34000 Kragujevac, Serbia
e-mail: brankicaw@hotmail.com

Model

In our previous work [13], an analytical model of symmetrical bifurcation with cylindrical geometry was created to simulate the geometry of tracheobronchial tree for the human lung. Short description of the model is given below without going too much in details. In [13] results were presented as probability of bystander effect per one hit.

In present paper, which is extension of [13], the probability of bystander effect per unit effective dose in mSv is calculated separately for different targets, namely, for basal and secretory cells in bronchi region (generations 1–8, symbolized as BB in ICRP66), and for secretory cells in bronchiolar region (generations 9–14, symbolized as bb in ICRP66). The model and computer code used here encompass the main concepts of ICRP66 HRTM model, in sense of specification of dimensions, as follows:

the wall of the airway tube in BB region consist of
5 μm of mucus, 6 μm of cilia,
10 μm of tissue without sensitive cells,
30 μm of a layer containing secretory cells,
15 μm of a layer containing basal cells,
the diameter of secretory cell nuclei is 9 μm,
the diameter of the basal cell nucleus is 9 μm,
the secretory cell layer started at 21 μm and ended at 51 μm below the upper surface of the mucus layer,
basal cells are located between 46 and 61 μm from the top of the mucus,
and surface area of bronchi, $2.9 \times 10^{-2}\text{m}^2$;
the tube wall in bb region consist of
2 μm of mucus,
4 μm of cilia, 4 μm of insensitive tissue,
8 μm of a layer with secretory cells,
the diameter of secretory cell nuclei is 8 μm,
secretory cells are situated in bb from 10 to 18 μm below the top of the mucus,
and surface area of bronchioles, $2.4 \times 10^{-1}\text{m}^2$.

We simulated different α-particle histories in such geometry and investigated possible hits of cell. The number of simulations was 10,000. The α-particles are with 6 and 7.69 MeV energies which are emitted from shorter-lived radon progeny (6 MeV from ^{218}Po and 7.69 MeV from ^{214}Po). Alpha particles emitting nuclei of radon progeny are deposited on inner surface of airways tubes in the human lung. In order to solve the problem, it is necessary to "construct" the cells in a given layer according to their volume abundance [14].Construction has been done before the main simulation loop, and information of cells position were kept in separate file in the computer memory. These cell are randomly and uniformly distributed within the sensitive layers. The number of the bystander effects per hit was calculated using the Monte Carlo method [13].

A FORTRAN90 computer program BYSTANDEREFFECT.F90, based on the Monte Carlo methods, has been developed to solve the tasks. All calculations have been preformed with the best estimates of the input parameters of the model.

Trajectories of α-particles were simulated in the system of airway tubes. For each simulated particle, it was determined whether it hit any of the cell. If a cell was hit the probability of bystander effect per mSv is calculated. The probability of bystander effect per mSv is calculated as the ratio of the probability of the bystander effect per hit [13] and the dose conversion coefficient and multiply with number of alpha-particles per WLM, in such geometry,

$$P_{\text{mSv}} = \frac{P}{DCC} \cdot N \tag{1}$$

where P_{mSv} is the probability of bystander effect per mSv, P is the probability of the bystander effect per hit, DCC is the dose conversion coefficient (in mSv/WLM) and N is the number of alpha-particles per WLM.

The number of alpha-particles per WLM, N, is calculated using the data from Table 1, i.e.,

$$N = S \cdot h \cdot J \tag{2}$$

where N is the number of alpha-particles per WLM, S is the surface area of bronchi or the surface area of bronchioles according to region (BB or bb) in which is calculated N, h is the thickness of mucus in appropriate region (BB or bb) and J is the number of emitted alpha particles in different regions of the human respiratory tract model (in desintegration/μm^3 per 1 WLM) for different energies (Table 1).

If no cell is hit, the process is repeated by choosing new particle history. Stopping powers of alpha particles in tissue and air are calculated using SRIM 2003.

Results

The input parameters for the program BYSTANDEREFFECT.F90 are: breathing rate = 0.78 m^3/h; tidal volume = 0.866 L/breath; functional residual capacity = 3300 mL,

Table 1 Number of emitted alpha particles in different regions of the human respiratory tract model (in desintegration/μm^3 per 1 WLM) [15]

Alpha particle source	Desintegrations/ μm^3 per 1WLM ^{218}Po (6 MeV)	Desintegrations/ μm^3 per 1 WLM ^{214}Po (7.69 MeV)
Bronchi fast (BB1)	2.352×10^{-5}	7.270×10^{-5}
Bronchi slow (BB2)	2.022×10^{-5}	6.771×10^{-5}
Bronchioles fast (bb1)	1.523×10^{-5}	8.845×10^{-5}
Bronchioles slow (bb2)	0.777×10^{-5}	4.811×10^{-5}

breathing frequency = 15 min^{-1}; unattached fraction of PEAC, $f = 8\%$, density of unattached particles = 1 g/cm^3; density of attached particles = 1.4 g/cm^3; shape factors equal 1 and 1.1 for unattached and attached particles, respectively, and hygroscopic growth factors as 1 and 1.5 for unattached and attached progeny, respectively. The attached progeny was assumed to distribute in three modes, namely, nucleation, accumulation and coarse modes, with the following fractions 0.28, 0.70 and 0.02, respectively [16, 17]. The total equilibrium factor was $F = 0.395$ and the unattached fraction was $f = 0.0655$. Other aerosol characteristics included: median diameters (with geometrical standard deviations in brackets) are 0.9 (1.3), 50 (2), 250 (2) and 1500 (1.5) nm for the unattached, nucleation, accumulation and coarse modes, respectively. The dose conversion coefficient (*DCC*) is 15 mSv/WLM [18].

Reported probabilities are calculated for various targets and alpha particle energies. The sources included fast (FM) and slow (SM) mucus in BB and bb region. The targets are basal and secretory cells in BB region, and secretory cells in bb region. Probability of bystander effect per mSv has been calculated for α-particle with 6 and 7.69 MeV energies which are emitted in ^{222}Rn chain. Calculations have been performed for the surface area of bronchi SBB = 2.9×10^{-2} m^2 and for the surface area of bronchioles Sbb = 2.4×10^{-1} m^2. Results of these calculations are given in Figs. 1, 2 and 3.

Figure 1 shows the results for secretory cells in the BB region. The highest value of probability of bystander effect per mSv is in the generation 3, nearly 9.17×10^4 per mSv for the 7.69-MeV alpha energy. The lowest value of probability of bystander effect per mSv is in the generation 7, 1.46×10^4 per mSv for 6-MeV alpha energy (slow mucus). Percent difference between values of probability

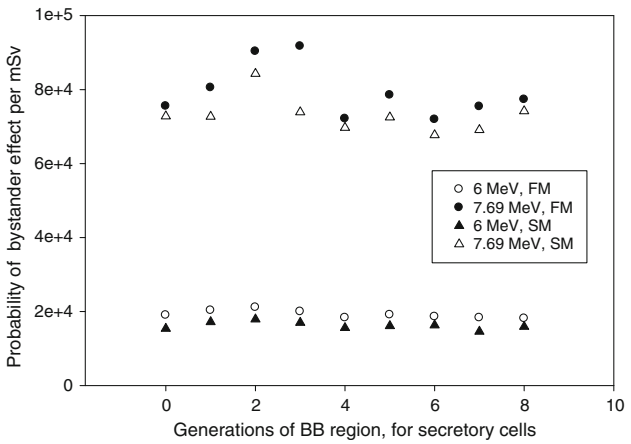


Fig. 1 Probability of bystander effect per mSv in BB region, for secretory cells. Results are presented for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast FM and slow clearing SM mucus)

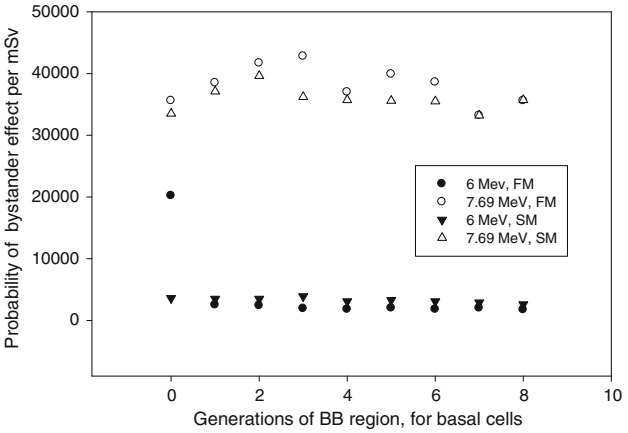


Fig. 2 Probability of bystander effect per mSv in the BB region, for basal cells. The results are given for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast and slow clearing mucus)

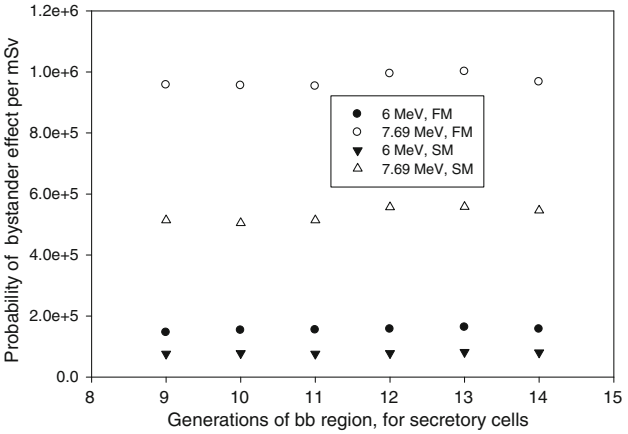


Fig. 3 Probability of bystander effect per mSv in the bb region, for secretory cells. The results are given for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast and slow clearing mucus)

of bystander effect per mSv for different energies, is the greatest in generation 3, and amounts 81.46%.

Figure 2 shows the results for basal cells in the BB region. The highest value of probability of bystander effect is in the generation 3, 4.28×10^4 per mSv for the 7.69-MeV alpha energy (fast mucus). The lowest value of probability of bystander effect per mSv is in the generation 8, 0.26×10^4 per mSv for 6-MeV alpha energy (slow mucus). There is an overlapping in values of probability of bystander effect for the same energy and different mucus in generations 8 and 9 of the human tracheo-bronchial tree for 7.69-MeV alpha energy. Percent difference between values of probability of bystander effect per mSv for different energies, is the greatest in generation 3, 95.49%.

Figure 3 shows the results for secretory cells in the bb region. The highest value of probability of bystander effect per mSv is in the generation 13, 10.01×10^5 per mSv for

the 7.69-MeV alpha energy (fast mucus). The lowest value of probability of bystander effect per mSv is in the generation 9, 7.62×10^4 per mSv for 6-MeV alpha energy (slow mucus). Percent difference between values of probability of bystander effect per mSv for different energies, is the greatest in generation 13, 91.84%.

Discussion and conclusions

The present work shows that a dependence between the energy of alpha particle and the probability of a bystander effect per mSv exists, since the probability of a bystander effect per mSv increases if the energy of alpha particle increases. That dependence is particularly expressed in the BB region, for basal cells, where percent difference, for different energies reaches 95.49%. The highest value of probability of bystander effect per mSv is in the generation 13, 10.01×10^5 per mSv for the 7.69-MeV alpha energy (fast mucus) for secretory cells, in the bb region. The lowest value of probability of bystander effect per mSv is in the generation 8, 0.26×10^4 per mSv for 6-MeV alpha energy (slow mucus) for basal cells, in the BB region.

The results presented in this work could have impact in the risk estimates. The more hits a region received the larger is the chance of probability of a bystander effect per mSv. The influence of bystander effect from the hit cell was not considered in the estimates of the received dose, so such an approach would require further much more consideration of biological, analytical and mathematical issues and a much wider database. Further investigation may throw further light onto this area.

Our approach in comparison to the topically similar articles

It is established that radon progeny can induce lung cancers. Sources of natural radiation for human exposure are responsible for nearly 50% of the effective dose to humans [19]. If the decay process occurs inside the lung, the energy of decay will be deposited and absorbed in the tissue lining of the lung. So, living in an elevated level of radon concentration for a long time means that the probability of inducing lung cancer increases.

Radon measurements in dwellings were carried out all over the world, for example ^{222}Rn concentrations were measured in 50 dwellings in Celein region, west of Al Khums city in Libya. Time-integrated passive radon dosimeters containing ^{39}CR detectors were used in this case [20]. Measurement of radon is of interest both for the health risk assessment and development of radon therapy in enclosed spaces like as caves, mines and spas [21]. The influence of radon and the progeny are interesting for many approaches. The dominant approach is experimental.

Some study showed that the ionizing radiation induced epigenetic bystander effects triggered by both acute and fractionated exposure can occur in the same organism and are very distinct in different bystander organs. Interestingly these data suggest that the observed in vivo results on the radiation induced genomic instability on bystander responses would be of relevance for human health [22].

Many models to study bystander effects have been developed. These can involve irradiation using low doses of high or low LET radiation using microbeams or low fluences of alpha particles, where not all cells in the field are hit by a radiation traversal [23–31].

Efforts to understand and modulate the bystander responses will provide new approaches as in our work, where we used the Monte Carlo simulations to show that radiation induced bystander effect increases the probability per mSv extent of cellular response to radiation in the simulated model of the human lung and therefore has important implications for cancer risk assessment and for the possible formation of secondary cancers after radiation exposure.

Acknowledgments This work was supported by Serbian Ministry of Science and Environmental Protection, through the project No 171021.

References

1. Morgan WF (2003) Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. Radiat Res 159(5):581–596
2. Little JB (1998) Radiation-induced genomic instability. Int J Radiat Biol 74:663–671
3. Little JB (2003) Genomic instability and bystander effects: a historical perspective. Oncogene 22:6978–6987
4. Mothersill C, Seymour C (2001) Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. Radiat Res 155:759–767
5. Lorimore SA, Coates PJ, Wright EG (2003) Radiation-induced genomic instability and bystander effects: inter-related nontargeted effects of exposure to ionizing radiation. Oncogene 22:7058–7069
6. Lorimore SA, Wright EG (2003) Radiation-induced genomic instability and bystander effects: related inflammatory-type responses to radiation-induced stress and injury? Int J Radiat Biol 79:15–25
7. Morgan WF (2003) Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation. I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. Radiat Res 159:567–580
8. Morgan WF (2003) Is there a common mechanism underlying genomic instability, bystander effects and other nontargeted effects of exposure to ionizing radiation? Oncogene 22:7094–7099
9. Hei TK, Zhou H, Ivanov VN, Hong M, Lieberman HB, Brenner DJ, Amundson SA, Geard CR (2008) Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model. J Pharm Pharmacol 60(8):943–950

10. Azzam EI, Little JB (2004) The radiation-induced bystander effect: evidence and significance. Hum Exp Toxicol 23(2):61–65
11. Nikezić D, Novaković B, Yu KN (2003) Absorbed fraction of the radon progeny in human bronchial airways with bifurcation geometry. Int J Radiat Biol 79(3):175–180
12. Nikezić D, Yu KN (2003) Absorbed fraction of alpha-particles emitted in bifurcation regions of the human tracheo-bronchial tree. Radiat Environ Biophys 42:49–53
13. Jovanović B, Nikezić D (2010) Probability of bystander effect induced by alpha-particles emitted by radon progeny using the analytical model of tracheobronchial tree. Radiat Prot Dosim 142(2–4):168–173
14. ICRP (1994) Human respiratory tract model for radiological protection. A report of a task group of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 66, Pergamon Press, New York
15. Mercer RR, Russel ML, Crapo JD (1991) Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs. Health Phys 61:117–130
16. Nikezic D, Yu KN (2001) Microdosimetric calculation of absorption fraction and the resulting dose conversion factor for radon progeny. Radiat Environ Biophys 40(3):207–211
17. Nikezic D, Stevanovic N (2004) Room model with three modal distributions of attached radon progeny. Health Phys 87:405–409
18. Nikezic D, Lau BMF, Stevanovic N, Yu KN (2006) Absorbed dose in target cell nuclei and dose conversion coefficient of radon progeny in the human lung. J Environ Radioact 89:18–29
19. Biological effects of ionizing radiation (BEIR) (1999) Biological effects of ionizing radiation (BEIR) VI report: the health effects of exposure to indoor radon. National Academy of Sciences, Washington, DC
20. Al Bosta MM, Al Radaideh JJ, Ismail AM (2010) Indoor ^{222}Rn concentrations and the corresponding lung cancer risk in Celein region, west of Al Khums, Libya. J Radioanal Nucl Chem 285:641–645
21. Calin MR, Calin MA (2010) Evaluation of the radon concentration in Ocna Dej salt mine Romania. J Radioanal Nucl Chem 286:169–173
22. Rajamanickam B (2010) Emerging role of radiation induced bystander effects: Cell communications and carcinogenesis. Baskar Genome Integr 1:13
23. Osterreicher J, Prise KM, Michael BD, VOGT J, Butz T, Tanner JM (2003) Radiation-induced bystander effects: mechanisms, biological implications, and current investigations at the Leipzig LIPSION facility. Strahlenther Onkol 179:69–77 Review
24. Prise KM, Belyakov OV, Newman HC, Patel S, Schettino G, Folkard M, Michael BD (2002) Nontargeted effects of radiation: bystander responses in cell and tissue models. Radiat Prot Dosim 99:223–226
25. Sawant SG, Zheng W, Hopkins KM, Randers-Pehrson G, Lieberman HB, Hall EJ (2002) The radiation-induced bystander effect for clonogenic survival. Radiat Res 157:361–364
26. Prise KM, Belyakov OV, Folkard M, Michael BD (1998) Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam. Int J Radiat Biol 74:793–798
27. Iyer R, Lehnert BE (2002) Alpha-particle-induced increases in the radioresistance of normal human bystander cells. Radiat Res 157:3–7
28. Nagasawa H, Little JB (1992) Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. Cancer Res 52:6394–6396
29. Mothersill C, Seymour C (2006) Radiation-induced bystander effects: evidence for an adaptive response to low dose exposures? Dose-Response 4(4):283–290
30. Tom KH, Hongning Z, Vladimir NI, Mei H, Howard BL, David JB, Sally AA, Charles RG (2008) Mechanism of radiation-induced bystander effects:a unifying model. JPP 60:943–950
31. Ying Z et al (2009) Ionizing radiation-induced bystander mutagenesis and adaptation: quantitative and temporal aspects. Mutat Res 671:20–25

J Radioanal Nucl Chem (2011) 290:607–613
DOI 10.1007/s10967-011-1331-4

Applied mathematical modeling for calculating the probability of the cell killing per hit in the human lung

B. Jovanović · D. Nikezić · N. Stevanović

Received: 18 June 2011 / Published online: 10 July 2011
© Akadémiai Kiadó, Budapest, Hungary 2011

Abstract The calculating the probability of the cell killing per hit, from radon progeny, requires the development of morphometric model of the human airway system. This study is focused on the different modeling concept. For example, several morphometric lung models have been published which differ in terms of airway structure and lung volume, there by affecting the particle deposition efficiencies. The present variety of modeling concepts suggests that the choice of specific modeling assumptions is as important for dose risk estimates as the choice of proper parameter values. The model of human lung analysed in the present study differ from those employed in the ICRP66 model, dose estimates will consequently differ from ICRP66 predictions, because its included the area of the branching the cylinders (airways tube) in the human lung. A analytical model cylinder bifurcation was created to simulate the geometry of human lung with the geometric distribution of cell nuclei in the airway wall of the tracheobronchial tree. Reported probabilities are calculated for various targets and alpha particle energies in order to show dependence of the probability of cell killing per hit from alpha particle energies and the geometry of tracheobronchial tree for the human lung, created in this study.

Keywords Cylinders bifurcation · Radon · Cell killing

B. Jovanović (✉) · D. Nikezić · N. Stevanović
Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanović 12, 34000 Kragujevac, Serbia
e-mail: brankicaw@hotmail.com

Introduction

Radon is a radioactive gas released from the normal decay of uranium in rocks and soil. It is an invisible, odorless, tasteless gas that seeps up through the ground and diffuses into the air. Radon is present in nearly all air [1, 2]. Everyone breathes radon in every day, usually at very low levels. However, people who inhale high levels of radon are at an increased risk for developing lung cancer.

Radon decays quickly, giving off tiny radioactive particles. When inhaled, these radioactive particles can damage the cells that line the lung. Long-term exposure to radon can lead to lung cancer, the only cancer proven to be associated with inhaling radon.

Radon (^{222}Rn) is a naturally occurring radioactive gas formed by the decay series of ^{238}U which disintegrates to a series of short-lived radioactive decay products (progeny) (^{218}Po, ^{214}Bi, ^{214}Pb and ^{214}Po). Radon and progeny are recognised as the most significant natural source of human radiation exposure and the most important cause of lung cancer incidence except for smoking.

If a cell is extensively damaged by radiation, or damaged in such a way that reproduction is affected, the cell may die. Radiation damage to cells may depend on how sensitive the cells are to radiation. All cells are not equally sensitive to radiation damage. In general, cells which divide rapidly and/or are relatively non-specialized tend to show effects at lower doses of radiation then those which are less rapidly dividing and more specialized. Examples of the more sensitive cells are those which produce blood. This is the most sensitive biological indicator of radiation exposure.

The calculating probability of the biological effects from radon progeny requires the development of morphometric model of the human airway system. Our analytical

model of the human tracheobronchial tree represent the extension of the ICRP66 [3] model. In ICRP66 model, a typical airway is represented by cylindrical tube of appropriate internal calibre and wall thickness. In this study, human lung are presented as is it in reality (Fig. 1a). It is not possible to bifurcate one cylinder in two without any distortion. The area where one cylinder bifurcates in two, or where two cylinders are joint in one is called here "bifurcation region". This article deals with analytical three-dimensional description of bifurcation region. The problem of bifurcated cylinders is important, not only in dosimetry, in many technical and other scientific application. For example, the deposition of airborne aerosols is enhanced in bifurcation regions of airway tubes in human lungs. The problem of enhanced deposition has attracted significant attention [4–8]. It is usually investigated by utilizing some software for simulation of fluid dynamics like CFX4. However, the exact description of bifurcation region is not available yet. Symmetrical bifurcation was considered previously by Nikezic et al. [9, 10].

Biological effect begins with the ionization of atoms. The mechanism by which radiation causes damage to human tissue, or any other material, is by ionization of atoms in the material. The following are possible effects of radiation on cells: cells are undamaged by the dose; cells are damaged, repair the damage and operate normally; cells are damaged, repair the damage and operate abnormally and cells die as a result of the damage (cell killing).

If a cell is extensively damaged by radiation, or damaged in such a way that reproduction is affected, the cell may die. Radiation damage to cells may depend on how sensitive the cells are to radiation. The current problem, in this study, is to estimate the probability of the cell killing from radon progeny in the area of the branching the cylinders (airways tube). The probability of cell killing per hit represent the number of dead cells per cell that is traversed by an alpha-particle. The appearance of the cell killing effect has been simulated by the Monte Carlo method. Propagation of α-particle in such model was simulated by the Monte Carlo method, also. If no cell is hit, the process is repeated by choosing new particle history. Particle history and distribution of sensitive cells, are represented, in detailed, in our previous studies [11–13].

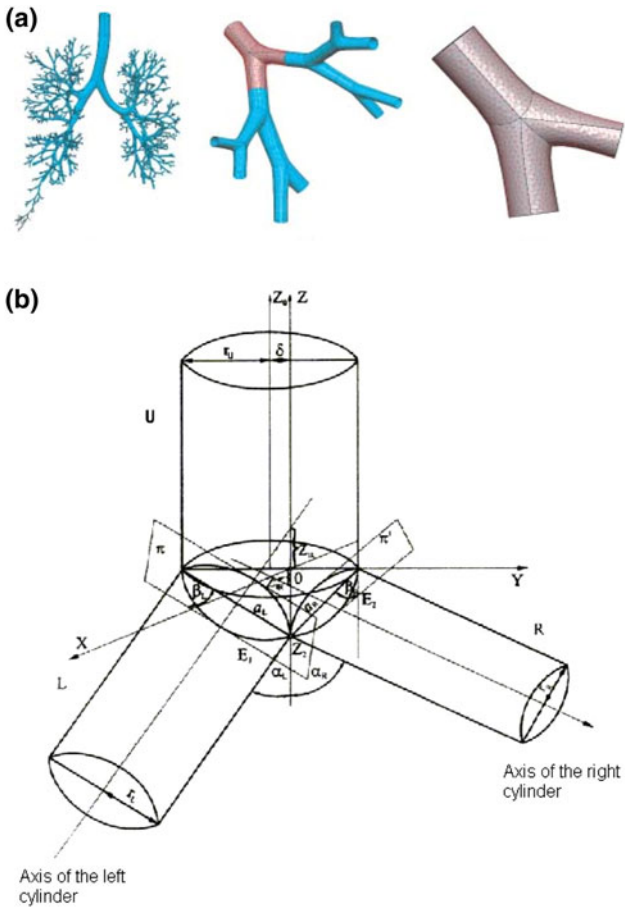


Fig. 1 Illustration of asymmetry for human lung. **a** Representation of asymmetrical bifurcation

Description of the model of asymmetrical bifurcation of the human lung

In reality there are many cases of asymmetrical bifurcation where the radii and the bifurcation angles of branching cylinders, are different. The illustration of asymmetrical bifurcation is presented in Fig. 1.

The model of asymmetrical bifurcation of the human lung is analytically described on the Fig. 1a and in the following text.

The nomenclature is: U is central parent cylinder; L and R are left and right daughter cylinders, r_U, r_L and r_R are their radii, and α_L and α_R angles of bifurcation of left and right cylinders in respect to the axis of cylinder U. The origin is not exactly at the axis of central cylinder, it is shifted for the distance δ along the y axis. The z-axis is parallel to the axis of the central cylinder, and passes through the point of bifurcation. The axis of all cylinders belong to the same plane—that is a "vertical" plane of bifurcation. Bifurcation occurs in y, o, z plane, while the x-axis is normal onto the plane of the paper. Cylinders U and L are crossed by the plane π that is under the angle β_L in respect to the z-axis. In addition, the cylinders U and R are crossed by plane π' under the angle β_R so that $\beta_L \neq \beta_R$.

Intersection between U and π under the angle β_L is an ellipse E_1 with the half axis a_U. The intersection between plane π and L cylinder is the ellipse E_1, while the plane π_1 crosses the cylinder R and form the ellipse E_2.

The cross between the axis of the lower left cylinder and the plane π can be found from their equations, which gives

the coordinate (o, y_{int}, z_{int}) of the point O'_{L}. The cross between the axis of the lower right cylinder and the plane π' can be found from their equations, which gives the coordinate (o, y_{intR}, z_{intR}) of the point O'_{R}.

The task to be solved is to find the equation of the surface of bifurcation region. After many mathematical transformations we find the equation of the surface of bifurcation region and it is represented in the following text.

The radii vectors of the points M_{L} and M_{R} can be define in respect to the point A(y, z) on the line binding points (0, $-z_2$) and ($-\delta$, 0) in the (x, y, z) system, see Fig. 2. The bifurcation region can be obtained by rotation of radii vector AM, R_{AM}, in horizontal plane. On this way it will be obtained that the radii vectors of the points M_{L} and M_{R} are equal R_{U} for $z = 0$ and equal zero for $z = -z_2$. The equation of line binding points (0, z_2) and ($-\delta$, 0) is $y = -\frac{z+z_2}{z_2}\delta$, hence the point A has coordinates $\text{A}\left(-\frac{z+z_2}{z_2}\delta,\, z\right)$ and it is mean that y coordinate of radii vectors are shifted for $-\frac{z+z_2}{z_2}\delta$, and its lengths are equal

$$R_{\text{L}} = \sqrt{r_{\text{L}}^2\left(1 - \frac{[(-r_{\text{U}} - \delta - z\cdot tg\beta_{\text{L}} - y_{\text{intL}})\sin\beta_{\text{L}} - (z - z_{\text{intL}})\cos\beta_{\text{L}}]^2}{[r_{\text{L}}/\sin(\alpha_{\text{L}} + \beta_{\text{L}})]^2}\right) + \left(-r_{\text{U}} - \delta - z\cdot tg\beta_{\text{L}} + \frac{z+z_2}{z_2}\delta\right)^2} \tag{1}$$

$$R_{\text{R}} = \sqrt{r_{\text{R}}^2\left(1 - \frac{[(r_{\text{U}} - \delta + z\cdot tg\beta_{\text{R}} - y_{\text{intR}})\sin\beta_{\text{R}} + (z - z_{\text{intR}})\cos\beta_{\text{R}}]^2}{[r_{\text{R}}/\sin(\alpha_{\text{R}} + \beta_{\text{R}})]^2}\right) + \left(r_{\text{U}} - \delta + z\cdot tg\beta_{\text{R}} + \frac{z+z_2}{z_2}\delta\right)^2} \tag{2}$$

The equation of curve which can be obtained by rotating of radius vector R_{AM}, could be written in form

$$x^2 + \left(y + \frac{z+z_2}{z_2}\delta\right)^2 = R_{\text{AM}}^2(z,\phi) \tag{3}$$

The radius vector R, which describes the bifurcation region depends of polar angle, φ and must satisfy the following conditions: (i) $R_{\text{AM}}(z, (\pi/2) \pm \phi_{\text{R}}(z)) = R_{\text{R}}(z)$ and $R_{\text{AM}}(z, (3\pi/2) \pm \phi_{\text{L}}(z)) = R_{\text{L}}(z)$; where the angles $\varphi_{\text{R}}(z)$ and $\varphi_{\text{L}}(z)$ are defined as

$$\phi_{\text{R}}(z) = arctg\left(\frac{\sqrt{r_{\text{R}}^2\left(1 - \frac{[(r_{\text{U}} - \delta + z\cdot tg\beta_{\text{R}} - y_{\text{intR}})\sin\beta_{\text{R}} + (z - z_{\text{intR}})\cos\beta_{\text{R}}]^2}{[r_{\text{R}}/\sin(\alpha_{\text{R}} + \beta_{\text{R}})]^2}\right)^2}}{\sqrt{\left(r_{\text{U}} - \delta + z\cdot tg\beta_{\text{R}} + \frac{z+z_2}{z_2}\delta\right)^2}}\right) \tag{4}$$

and

$$\phi_{\text{L}}(z) = arctg\left(\frac{\sqrt{r_{\text{L}}^2\left(1 - \frac{[(-r_{\text{U}} - \delta - z\cdot tg\beta_{\text{L}} - y_{\text{intL}})\sin\beta_{\text{L}} - (z - z_{\text{intL}})\cos\beta_{\text{L}}]^2}{[r_{\text{L}}/\sin(\alpha_{\text{L}} + \beta_{\text{L}})]^2}\right)}}{\sqrt{\left(-r_{\text{U}} - \delta - z\cdot tg\beta_{\text{L}} + \frac{z+z_2}{z_2}\delta\right)^2}}\right) \tag{5}$$

(ii) for $z = -z_2$. $R_{\text{AM}}(-z_2, \phi) = 0$, $\forall\phi$. From these equations could be seen that origin of vector R_{AM} is function of coordinates z and for $z = 0$ the origin is in the point $(-\delta, 0)$, but for $z = -z_2$ the origin is in the point $(0, -z_2)$.

Here, it was taken that radius R_{AM} linearly depends on the angle ϕ for a given z as follows: if $\pi/2 \le \phi \le 3\pi/2$, R_{AM} increases linearly from $R_{\text{R}}(z)$ up to $R_{\text{L}}(z)$ as

$$R_{\text{AM23}}(z,\phi) = R_{\text{R}}(z) + (R_{\text{L}}(z) - R_{\text{R}}(z)) \cdot \frac{\phi - (\pi/2 + \phi_{\text{R}}(z))}{\pi - \phi_{\text{R}}(z) - \phi_{\text{L}}(z)} \tag{6}$$

If $3\pi/2 \le \varphi \le 2\pi$ R_{AM} decreases from $R_{\text{L}}(z)$ according to

$$R_{\text{AM4}}(z,\phi) = R_{\text{L}}(z) - (R_{\text{L}}(z) - R_{\text{R}}(z)) \cdot \frac{\phi - (3\pi/2 + \phi_{\text{L}}(z))}{\pi - \phi_{\text{R}}(z) - \phi_{\text{L}}(z)} \tag{7}$$

and finally if $0 \le \varphi \le \pi/2$ R_{AM} varied as

$$R_{\text{AM1}}(z,\phi) = R_{\text{L}}(z) - (R_{\text{L}}(z) - R_{\text{D}}(z)) \cdot \frac{\phi + (\pi/2 - \phi_{\text{L}}(z))}{\pi - \phi_{\text{R}}(z) - \phi_{\text{L}}(z)} \tag{8}$$

In limiting cases R_{AM} is given as

$$R_{\text{AM}}(z,\phi) = \begin{cases} R_{\text{AM1}}(z,\phi), & 0 \le \phi < \pi/2 - \phi_{\text{R}}(z) \\ R_{\text{AM23}}(z,\phi), & \pi/2 + \phi_{\text{R}}(z) \le \phi < 3\pi/2 - \phi_{\text{L}}(z) \\ R_{\text{AM4}}(z,\phi), & 3\pi/2 + \phi_{\text{L}}(z) \le \phi < 2\pi \end{cases} \tag{9}$$

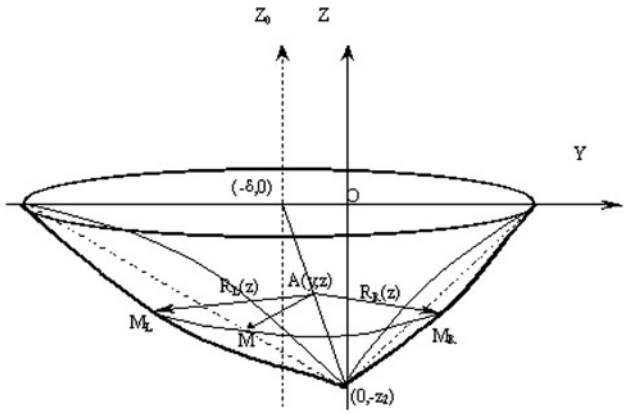


Fig. 2 Bifurcation region for derivation of asymmetrical bifurcation

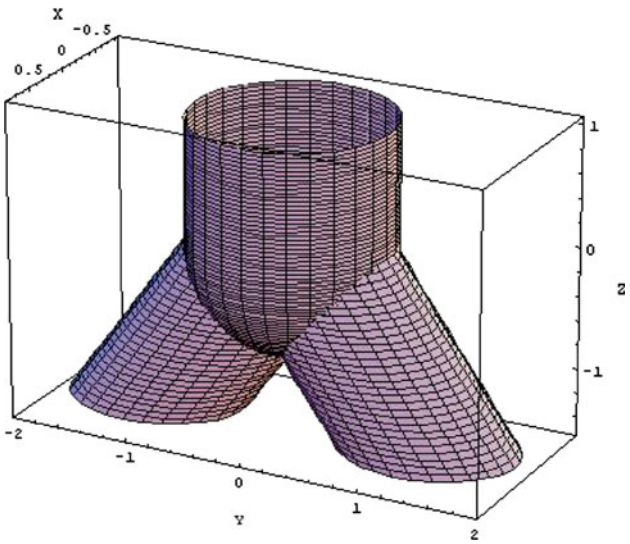


Fig. 3 Example of symmetrical bifurcation

Mathematical formulas given above were programmed in software MATHEMATICA® [14] in order to obtain graphical representation of bifurcation.

Symmetrical bifurcation is presented in Fig. 3. The radius of the upper cylinder is $r_U = 0.825$ while the radii of left and right ones are $r_L = r_R = 0.6$ and bifurcation angles are $\alpha_L = \alpha_R = 36°$. These numerical data conform to the first generation branching in human lung (branching of trachea in human respiratory tract, according to ICRP66 [3]).

Asymmetrical bifurcation is presented on the Figs. 4 and 5. The radii are: $r_U = 0.825$, $r_L = 0.7$ and $r_R = 0.5$; the bifurcation angles are $\alpha_L = 20°$ and $\alpha_R = 40°$. Upper cylinder and bifurcation region (without daughter cylinders) are presented in Fig. 4. Here, three lateral views were displayed: (a) point of view is on negative y axis; (b) point of view is on positively x axis and (c) point of view is in positive part of y axis. Whole bifurcation including all cylinders and bifurcation region is presented in Fig. 5.

Another case of asymmetrical branching is presented in the Figs. 6 and 7. The radii are $r_U = 0.825$, $r_L = 0.5$ and $r_R = 0.7$; bifurcation angles are $\alpha_L = 60°$ and $\alpha_R = 40°$. In opposite to the previous case, the shift $\delta = -0.29$ is negative here.

Results

A FORTRAN90 computer program MC_CELLKILLING.F90, based on the Monte Carlo methods, has been developed to solve the tasks. All calculations have been preformed with the best estimates of the input parameters of the model [10].

Calculations have been performed for the various source-target combinations. The sources included fast (FM) and slow (SM) mucus in BB and bb region. The targets are basal and secretory cells in BB region, and secretory cells in bb region. Probability of direct effect has been calculated for α-particle with 6 and 7.69 MeV energies which are emitted in ^{222}Rn chain. Results of these calculations are given in Figs. 8, 9 and 10.

Figure 8 shows the results for secretory cells in the BB region. The highest value of probability of cell killing is in the generation 1, 0.0839 per hit for the 7.69 MeV (fast mucus) alpha energy. The lowest value of probability of cell killing is in the generation 7, and amounted 0.0524 per hit for 6 MeV alpha energy (slow mucus). There is a complete overlapping in values of probability of cell killing for the same energies and different mucus in generation 3 for 7.69 MeV alpha energy, and for 6 MeV alpha energy. For other values, there is percent difference between values. Percent difference between values of probability of cell killing for different energies, is the greatest in generation 0, and amounted 33.17%.

Figure 9 shows the results for basal cells in the BB region. The highest value of probability of cell killing is in the generation 2, 0.039 per hit for the 7.69 MeV (slow mucus) alpha energy. The lowest value of probability of cell killing is in the generation 6, and amounted 0.053 per hit for 6 MeV alpha energy (fast mucus). There is a complete overlapping in values of probability of cell killing for the same energies and different mucus in generation 2 and 6 for 7.69 MeV alpha energy. For other values, there is percent difference between values. Percent difference between values of probability of cell killing for different energies, is the greatest in generation 5, and amounted 86.41%.

Figure 10 shows the results for secretory cells in the bb region. The highest value of probability of cell killing is in the generation 13, 0.0921 per hit for the 7.69 MeV (slow mucus) alpha energy. The lowest value of probability of cell killing is in the generation 12, and amounted 0.0762

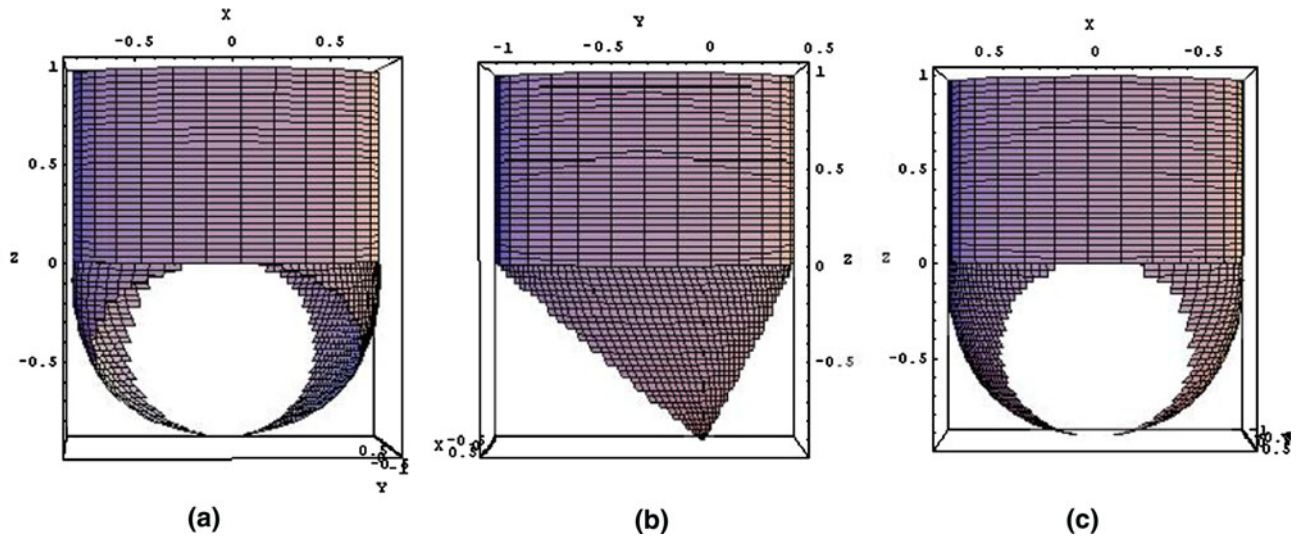


Fig. 4 Lateral view at the asymmetrical branching. Daughter cylinders were removed

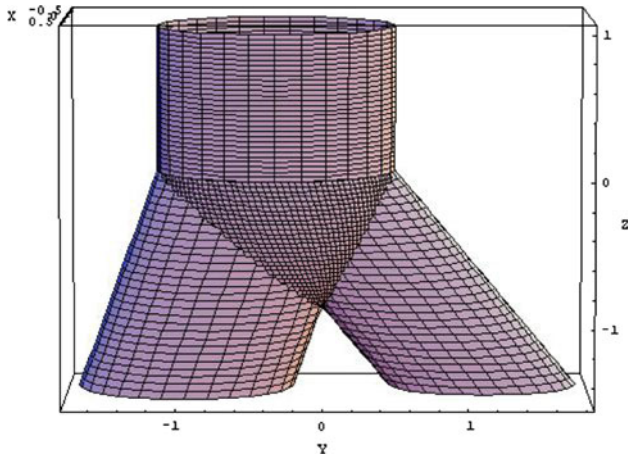


Fig. 5 Asymmetrical branching. View from the positive part of x axis

per hit for 6 MeV alpha energy (fast mucus). There is no one complete overlapping in values of probability of cell killing for the same energies and different mucus. For all values, there is percent difference between values. Percent difference between values of probability of cell killing for different energies, is the greatest in generation 13, and amounted 14.55%.

Conclusion

Analytical description of symmetrical and asymmetrical branching of one parent cylinder in two is presented. Presented model is not only possible; it is possible to develop another models of cylinder bifurcation with completely different set of equations. In addition, model presented here refers to the branching in one plane (yz plane). It is possible

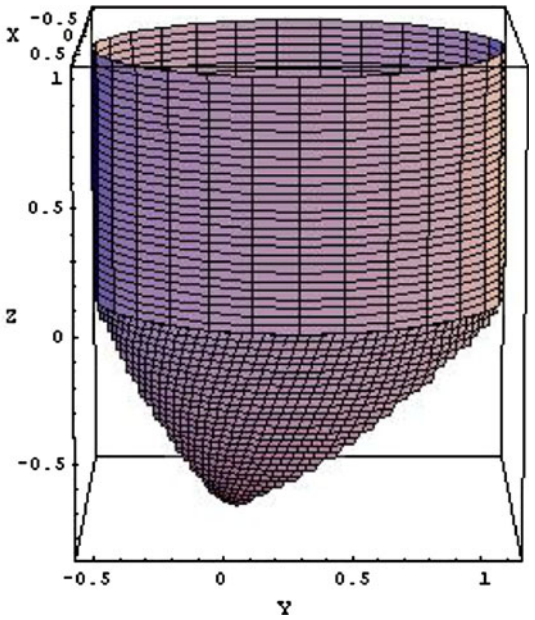


Fig. 6 Asymmetrical branching with $\delta < 0$. Daughter cylinders were removed

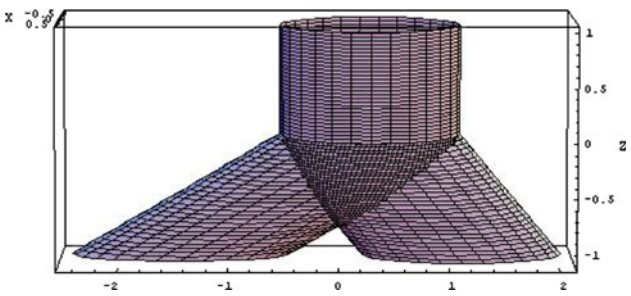


Fig. 7 Asymmetrical branching; the same parameters as in Fig. 6

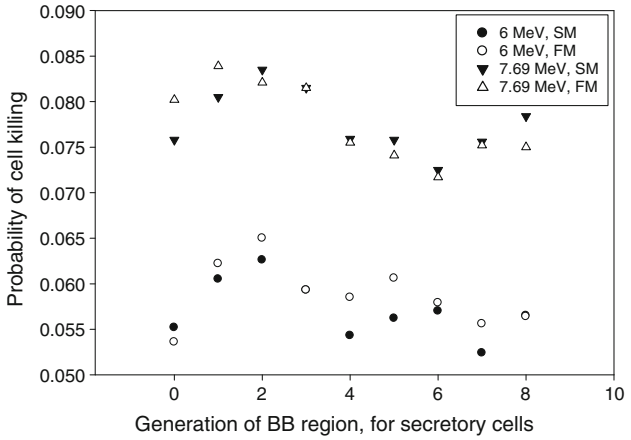


Fig. 8 Probability of cell killing in BB region, for secretory cells. Results are presented for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast FM and slow clearing SM mucus)

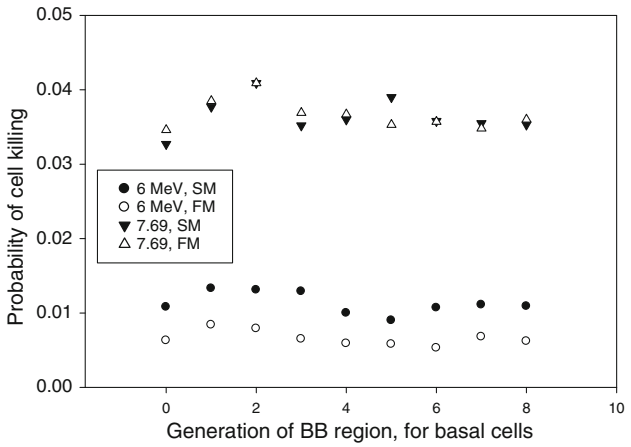


Fig. 9 Probability of cell killing in BB region, for basal cells. Results are presented for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast FM and slow clearing SM mucus)

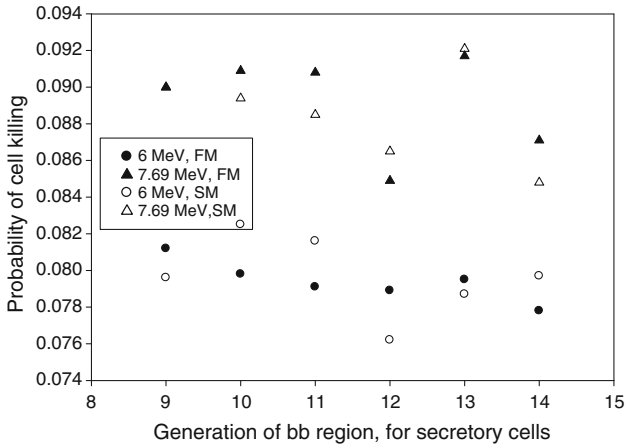


Fig. 10 Probability of cell killing in bb region, for secretory cells. Results are presented for two initial alpha particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (fast FM and slow clearing SM mucus)

that the branching occurs in three dimensions (*xyz*), where the axe of cylinders are not in the same plane. Another cases of branching are also possible, like branching in three or more daughter cylinders (in differ to dichotomy bifurcation considered here).

The present study shows that a dependence between the energy of alpha particle and the probability of a biological effect per hit exists, such as that the probability of a cell killing effect per hit increases if the energy of alpha particle increases. The highest value of probability of cell killing is in the generation 13, 0.0921 per hit for the 7.69 MeV (slow mucus) alpha energy. Dependence of the probability of cell killing effect per hit from the geometry of tracheobronchial tree for the human lung exists. This results can be expressed in the unit of dose (mSv) which is the further aim of our study.

The application of these results may enhance current dose risk estimation approaches in the sense of the including the influence of the cell killing effect.

Discussion

Models are a necessary part and the model of predicting the DNA damage and cell killing that caused by radiation was considered as the key to specific treatment strategies. There were numerous models in past decades [15, 16]. Some were based on experience and another some were combined with theoretical induction.

In this study the authors raise the calculation of the death probability of cell coating the tracheobronchial tree as a consequence of their exposition to alpha particles emitted by radon and its progeny, on the base of a geometrical model of cylinder bifurcation reproducing its anatomy. The variations introduced in the anatomical model used in this study, in comparison with other models considered in previous studies, can introduce significant differences that deserve to be studied in what refers to the biological risk due to radon inhalation. Cell death is a crucial endpoint in radiation-induced biological damage.

Acknowledgment This study was supported by Serbian Ministry of Science and Environmental Protection, through the project No 171021.

References

1. Calin MR, Calin MA (2010) Evaluation of the radon concentration in Ocna Dej salt mine Romania. J Radioanal Nucl Chem 286:169–173
2. Darko EO, Adukpo OK, Fletcher JJ, Awudu AR, Otoo F (2010) Preliminary studies on ^{222}Rn concentration in ground water from selected areas of the Accra metropolis in Ghana. J Radioanal Nucl Chem 283:507–512

3. ICRP Human respiratory tract model for radiological protection (1994) A report of a task group of the international commission on radiological protection. I.C.R.P. Publication 66, Pergamon Press, New York
4. Hofman W, Balashazy J, Heisfracher T (2001) The relationship between secondary flows and particle deposition patterns in airway bifurcations. Aerosol Sci Technol 35:958–968
5. Hofman W, Balashazy J, Koblinger L (1995) The effect of gravity on particle deposition patterns in bronchial airway bifurcations. J Aerosol Sci 26:1161–1168
6. Martonen TB, Guan X, Schreck RM (2001) Fluid dynamics in airway bifurcations. I. Primary flows. Inhalation Toxicol 13: 261–279
7. Martonen TB, Guan X, Schreck RM (2001) Fluid dynamics in airway bifurcations. II. Secondary currents. Inhalation Toxicol 13: 281–289
8. Martonen TB, Guan X, Schreck RM (2001) Fluid dynamics in airway bifurcations. III Localized flow conditions. Inhalation Toxicol 13:291–305
9. Nikezić D, Novaković B, Yu KN (2003) Absorbed fraction of the radon progeny in human bronchial airways with bifurcation geometry. Int J Radiat Biol 79(3):175–180
10. Nikezić D, Yu KN (2003) Absorbed fraction of alpha-particles emitted in bifurcation regions of the human tracheo-bronchial tree. Radiat Environ Biophys 42:49–53
11. Jovanović B, Nikezić D (2010) Probability of bystander effect induced by alpha-particles emitted by radon progeny using the analytical model of tracheobronchial tree. Radiat Prot Dosim 142(2–4):168–173
12. Jovanović B, Nikezić D (2011) Probability of bystander effect per mSv induced by α-particle radiation. J Radioanal Nucl Chem. doi:10.1007/s10967-011-1110-2
13. Jovanović B, Nikezić D (2011) Dependence of the probability of biological effects per hit, induced by radiation emitted by ^{222}Rn, from alpha particle energies and the geometry of tracheobronchial tree. J Radioanal Nucl Chem. doi:10.1007/s10967-011-1201-0
14. MATHEMATICA®, Available on the web page http://wolfram.com
15. Palágyia K, Tschirrena J, Hoffman EA, Sonkaa M (2006) Quantitative analysis of pulmonary airway tree structures. Comput Biol Med 36:974–996
16. Hegedűs CJ, Balásházy I, Farkas Á (2004) Detailed mathematical description of the geometry of airway bifurcations. Respir Physiol Neurobiol 141:99–114

Radiation Protection Dosimetry (2010), Vol. 142, No. 2–4, pp. 168–173
Advance Access publication 17 October 2010
doi:10.1093/rpd/ncq277

PROBABILITY OF BYSTANDER EFFECT INDUCED BY ALPHA-PARTICLES EMITTED BY RADON PROGENY USING THE ANALYTICAL MODEL OF TRACHEOBRONCHIAL TREE

B. Jovanović and D. Nikezić*
Faculty of Science, University of Kragujevac, R. Domanović 12, 34000 Kragujevac, Serbia

*Corresponding author: nikezic@kg.ac.rs

Received March 1 2010, revised July 31 2010, accepted September 7 2010

Radiation-induced biological bystander effects have become a phenomenon associated with the interaction of radiation with cells. There is a need to include the influence of biological effects in the dosimetry of the human lung. With this aim, the purpose of this work is to calculate the probability of bystander effect induced by alpha-particle radiation on sensitive cells of the human lung. Probability was calculated by applying the analytical model cylinder bifurcation, which was created to simulate the geometry of the human lung with the geometric distribution of cell nuclei in the airway wall of the tracheobronchial tree. This analytical model of the human tracheobronchial tree represents the extension of the ICRP 66 model, and follows it as much as possible. Reported probabilities are calculated for various targets and alpha-particle energies. Probability of bystander effect has been calculated for alpha particles with 6 and 7.69 MeV energies, which are emitted in the ^{222}Rn chain. The application of these results may enhance current dose risk estimation approaches in the sense of the inclusion of the influence of the biological effects.

INTRODUCTION

Since the cell is the basic structural unit of living matter, the interaction of ionising radiation with living matter is basically an interaction with the cell or, more specifically, with structures and molecules within the cell. The biomolecules in the cell can be damaged by direct energy deposition in the molecule leading to breakage of chemical bonds and to structural changes of the molecule. Damage can, however, also be rendered by indirect action of the radiation when the energy deposited in the surroundings of the molecule leads to the production of free radicals and other highly oxidising agents, which react with biomolecules. Cells are more sensitive to radiation when they are actively proliferating and undifferentiated. Radiation sensitivity is a function of the metabolic state of the cell being irradiated. The level of metabolism is directly related to mitotic rate and indirectly related to the specialisation of cell. Those cells that undergo rapid mitotic cycles have less time for repair mechanisms to reverse the radiation damage, making chromosomal anomalies more likely to be present and increasing the chances for cell death, genetic mutations and abnormal cell functions. Cells with less frequent mitotic activity are conversely less radiosensitive.

A multitude of biological effects observed over the past two decades in various *in vivo* and *in vitro* cell culture experiments have indicated that low-dose/low fluence ionising radiation can have significantly different biological responses than high-dose radiation[1]. Exposure of cell populations to very low fluence of alpha particles or incorporated radionuclides results in significant biological effects occurring in both the irradiated and non-irradiated cells in the population. Cells recipient of growth medium from irradiated cultures can also respond to the radiation exposure. This phenomenon is known as 'bystander effect', when non-irradiated cells exhibit irradiated effects as a result of signals received from nearby radiation-treated cells[2]. Similarly, when cells are irradiated, and the signal is transferred to non-irradiated cells, these non-irradiated cells undergo genomic instability and apoptosis. This is also attributed to the bystander effect.

Recent studies of bystander effect and patterns of cell signalling in general[3–5] suggest that the intercellular signals can be proteins, small messengers or oxidants such as reactive oxygen and nitrogen species. These oxidant molecules have been involved in radiation-induced bystander effect and genomic instability and in other radiobiological phenomena that are observed in some cell lines (i.e. low-dose hypersensitivity/induced radio-resistance and the death-induced effect)[6, 7].

The probability of bystander effect per hit on sensitive cells of human lung was calculated in this work, by applying an analytical model of the human respiratory tract for various combinations of sources, targets and alpha-particle energies. This analytical model of the human traheobronchial tree represents the extension of the ICRP 66 model, and

© The Author 2010. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please email: journals.permissions@oxfordjournals.org

Downloaded from http://rpd.oxfordjournals.org/ at University Library Svetozar Markovic on February 12, 2012

follows it as much as possible. The probability of bystander effect per hit represents the number of bystander-responding cells per cell that is traversed by an alpha particle. The aim of this work is to show dependence of the probability of bystander effect per hit from alpha-particle energies and the geometry of tracheobronchial tree for the human lung.

MODEL DESCRIPTION

Example of existing models

It is likely that there is a sensitive subpopulation of cells in which the bystander response is induced at greater likelihood than in other cells exposed to the same amount of signal[8]. This assumption is supported by findings of multiple experiments, where only a few per cent of cells exhibits bystander effect endpoints even at high radiation doses[9, 10]. The actual properties that make cells within this group susceptible to the bystander signal do not affect the structure of this model. The work of Shuryak *et al.*[11] accounts for the effects of these factors indirectly by assuming that the probability (R_n) that a bystander cell will exhibit a particular damage endpoint (n) at the time of experimental observation (T_{obs}) is proportional to the probability that this cell had previously been activated. This assumption is represented mathematically as follows:

$$R_n = K_n(1 - \exp[-c_2 Nf\,(D)\exp(-c_1 x)]). \qquad (1)$$

Here D is a dose, K_n is a damage endpoint-specific and observation time-specific proportionality constant and x is a distance from the irradiated cell to the one which receive a bystander signal. The probability is dependent on the amount of energy deposited in a cell.

Equation (1) contains three parameters: c_1, $c_2Nf(D)$ and K_n. The constant c_1 is expressed in units per micrometre, K_n is dimensionless, the constant c_2 is given in units concentration $\times$ h^{-1}, and the parameter $c_2Nf(D)$ for convenience was assigned to 1.0 concentration $\times$ h. The dose/dose-rate-dependent function $f(D)$ cannot be determined from the data set in this work, which involves only a single acute irradiation of 10 alpha particles/cell over nearly 2 min. Because the value of the $f(D)$ is absorbed into the value of the product $c_2Nf(D)$. The current level of knowledge about bystander phenomena does not make it feasible to specify the exact nature of bystander signals and the activation process and therefore provide reliable bounds on these parameters from sources independent of the modelled data set. Parameter values were adjusted to fit the data of Belyakov *et al.*[10]. They were adjusted to produce the optimum fit to the data. Belyakov *et al.*, in their work, were considered unirradiated cells up to 1 mm distant from irradiated cells and showed a significant enhancement in effect over background, with an average increase in effect of 1.7-fold for micronuclei and 2.8-fold for apoptosis. The surprisingly long range of bystander signals in human tissue suggests that bystander responses may be important in extrapolating radiation risk estimates from epidemiologically accessible doses down to very low doses where non-hit bystander cells will predominate.

The parameter c_1, which represents the decay rate of the time integral of intercellular signal with distance away from irradiated cells, can vary over a very wide biologically plausible range, depending on the molecular nature of the signal, cell type and extracellular environment. The parameter $\ln[c_2Nf(D)]$ represent the natural logarithm of the rate constant for cell activation by intercellular signal. The damage/time-specific proportionality constants K_n, where $n = 1$ for apoptosis and $n = 2$ for micronucleation, represent the maximum excess fractions of cells expressing these damage endpoints measured at the observation time T_{obs}=72 h. The two parameter combinations (c_1, $c_2Nf(D)$) are required to describe the shape of the bystander response, in this model, and the rest are proportional constants used for normalisation of the data.

They were adjusted to produce the optimum fit to the data.

Model developed in this work

An analytical model of symmetrical bifurcation with cylindrical geometry was created to simulate the geometry of tracheobronchial tree for the human lung[12, 13]. This model is in accordance with the one proposed by ICRP 66[14] as the most authoritative in this field in the sense of specification of dimensions. ICRP 66 neglects some fine details, such as sensitive cells abundance, enhanced deposition in the branching regions, etc. This model represents the extension of the ICRP 66 model. The probability is calculated separately for different targets, namely, for basal and secretory cells in the bronchial region (Generations 1–8, symbolised as BB in ICRP 66), and for secretory cells in the bronchiolar region (Generations 9–14, symbolised as bb in ICRP 66). The bronchial region (BB) is part of the air conducting system within the thorax and consist of the trachea, the main bronchi and the pulmonary bronchi, where the trachea represent Generation 0 and ending approximately with Generation 8. The bronchiolar region (bb) is the second part of the air conducting system within the thorax. It consists of the bronchioles, which represent Generations 9–15. The generations are airways. The wall of the airway tube in BB comprises 5 μm of mucus, 6 μm of cilia,

Downloaded from http://rpd.oxfordjournals.org/ at University Library Svetozar Markovic on February 12, 2012

10 μm of tissue without sensitive cells, 30 μm of a layer containing secretory cells and 15 μm of a layer containing basal cells (this layer is partially overlapped with the secretory cell layer by 5). The tube wall in bb comprises 2 μm of mucus, 4 μm of cilia, 4 μm of insensitive tissue and 8 μm of a layer with secretory cells. Different alpha-particle histories were simulated in such geometry and investigated possible hits of cell. The number of simulations was 10 000.

A FORTRAN90 computer program MC_BYSTANDER.F90, based on the Monte Carlo methods, has been developed to perform the tasks. All calculations have been preformed with the best estimates of the input parameters of the model. The alpha-particle sources are in the fast (FM) or slow clearance mucus (SM). The alpha-particle tracks are schematically illustrated by arrows in Figure 1. The alpha particles have 6 and 7.69 MeV energies, which are emitted in the ^{222}Rn chain from shorter lived radon progeny (6 MeV from ^{218}Po and 7.69 MeV from ^{214}Po). Alpha particles emitted by radon progeny are deposited on the inner surface of airway tubes in the human lung.

The first step in the programme is the construction of cells in a given layer according to their volume abundance. In this work, 'constructed' cells were chosen to be spherical, with a diameter of 9 μm in BB and 8 μm in bb, after Hofman *et al.*[15]. Overlapping of cells is theoretically possible, which was, avoided by choosing distance between neighbouring cells to be larger than one cell radius. The number of constructed cells is computed through division of the volume of the layer by the volume abundance given by Mercer *et al.*[16] as shown with black spots in Figure 1. These cells are randomly distributed within the layers, and their positions are stored in the computer memory. The diameter of the basal cell nucleus was taken as 9 μm. According to ICRP 66, basal cells are located between 46 and 61 μm from the top of the mucus, in the BB region. Secretory cells are present in both BB and bb. The depth distributions of secretory cells are different in these two regions. The diameter of secretory cell nuclei is 9 μm in the BB region. In ICRP 66, the secretory cell layer started at 21 μm and ended at 51 μm, with no cell distribution or abundance given. The diameter of secretory cell nuclei is 8 μm in the bb region. Secretory cells are situated in bb from 10 to 18 μm below the top of the mucus (ICRP 66).

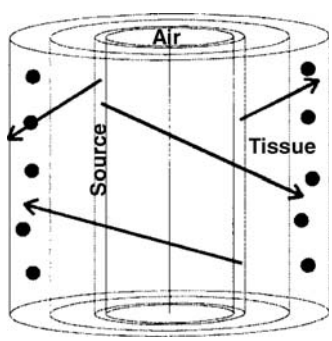


Figure 1. Three-dimensional representation geometrical model of airway tube with constructed cells illustrated by black spots. The alpha-particle tracks are schematically illustrated by arrows.

During the development from stem to fully differentiated, cells in the body alternately divide (mitosis) and 'appear' to be resting (interphase). Mitosis (M) is much shorter than interphase, lasting perhaps only one to 2 h. Interphase consists of gap 1 (G1), where the cell grows, synthesis (S) in which the cell makes copies of its chromosomes and gap 2 (G2) where the cell checks the duplicated chromosomes and gets ready to divide. This sequence of activities exhibited by cells is called the cell cycle and also has been simulated in this work using the Monte Carlo methods.

Trajectories of alpha particles were simulated in the system of airway tubes. For each particle, it was determined whether it hit any of the cell. The initial direction of alpha particles and their starting points in the effective volume are sampled. If an alpha particle is not emitted towards the target the previous step will be repeated. The tissue-equivalent distance between the initial point and the entrance point into the target is determined. If the distance is larger than the particle range in cell the previous steps will be repeated, in contrary the selected alpha particle enters the target and its count as a hit. If a cell is hit the probability of bystander effect is calculated. The probability of bystander effect is calculated as the ratio of the number of appearances of the bystander effect, in such geometry, and the number of hits. The appearance of the bystander effect and the other biological effects (transformation cell, cell killing and production of lesion) has been simulated by the Monte Carlo method. If no cell is hit, the process is repeated by choosing new particle history. Propagation of alpha particle in such model was simulated by the Monte Carlo method, also.

Stopping powers of alpha particles in tissue and air are calculated using SRIM 2003 as a group of programs, which can calculate the stopping and range of alpha particles (10 eV–2 GeV/amu) into matter using a quantum mechanical treatment of particle-target collisions.

RESULTS

Calculations have been performed for the various source–target combinations. The sources included FM and SM in the BB and bb regions. The targets are basal and secretory cells in the BB region, and

Downloaded from http://rpd.oxfordjournals.org/ at University Library Svetozar Markovic on February 12, 2012

secretory cells in the bb region. Probability of bystander effect has been calculated for alpha particle with 6 and 7.69 MeV energies, which are emitted in the ^{222}Rn chain. Results of these calculations are given in Figures 2–4.

Figure 2 shows the results for secretory cells in the BB region. The highest value of probability of bystander effect is in Generation 3, nearly 0.11 per hit for the 7.69-MeV alpha energy. The lowest value of probability of bystander effect is in Generation 7, and amounted nearly to 0.08 per hit for 6-MeV alpha energy (SM). There is a complete overlapping in values of probability of bystander effect for the same energies and different mucus in Generations 2 and 3 for 6-MeV alpha energy. For other values, there is per cent difference between values for SM and FM: for 6-MeV alpha energy and 7.69-MeV alpha energy per cent difference is 0.45–6.44 and 1.86–13.66 %,

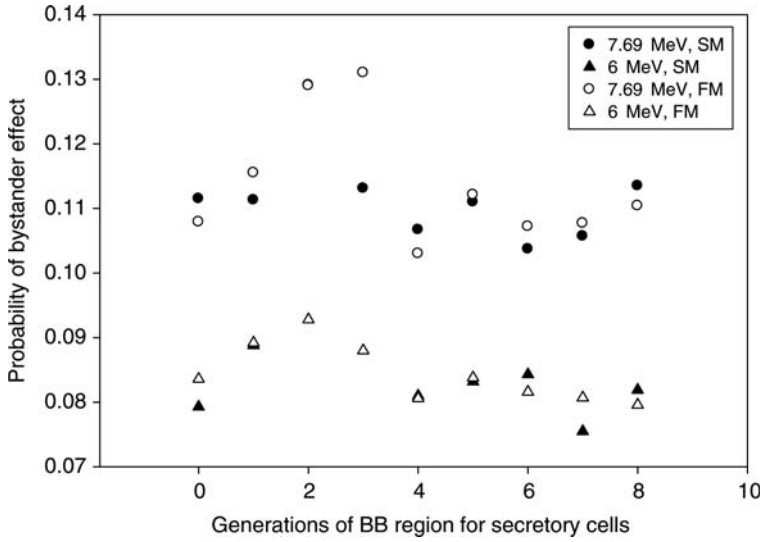


Figure 2. Probability of bystander effect in the BB region for secretory cells. Results are presented for two initial alpha-particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (FM and SM).

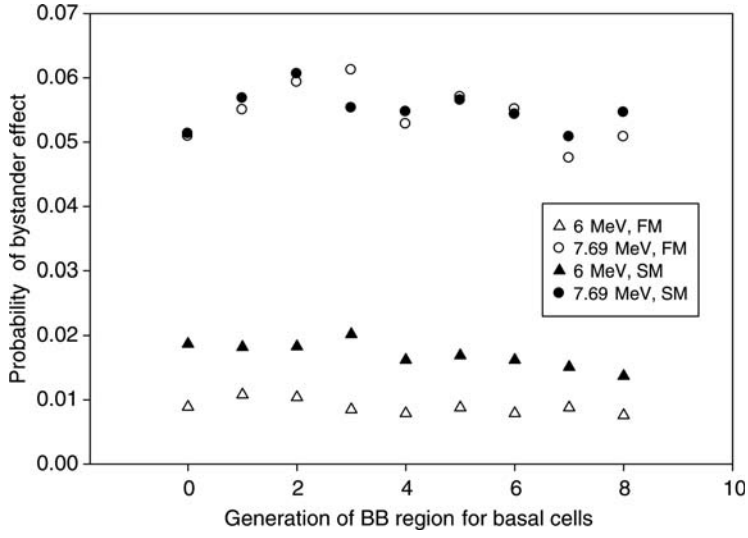


Figure 3. Probability of bystander effect in the BB region for basal cells. The results are given for two initial alpha-particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (FM and SM).

Downloaded from http://rpd.oxfordjournals.org/ at University Library Svetozar Markovic on February 12, 2012

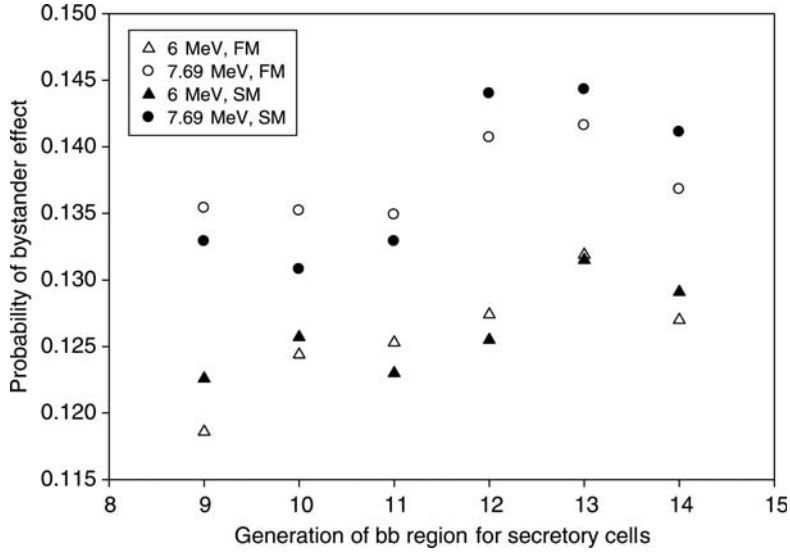


Figure 4. Probability of bystander effect in the bb region for secretory cells. The results are given for two initial alpha-particle energies (6 and 7.69 MeV) and two sources (FM and SM).

respectively. Per cent difference between values of probability of bystander effect for different energies, for SM is 18.71–28.88 %. The least per cent difference is in Generation 6 and the greatest is in Generation 0. Per cent difference between values of probability of bystander effect for different energies, for FM is 21.75–32.82 %, the least in Generation 4 and the greatest in Generation 3.

Figure 3 shows the results for basal cells in the BB region. The highest value of probability of bystander effect is in Generation 3, nearly 0.06 per hit for the 7.69-MeV alpha energy. The lowest value of probability of bystander effect is in Generation 8, nearly 0.008 per hit for 6-MeV alpha energy (slow mucus). There is an overlapping in values of probability of bystander effect for the same energy and different mucus in Generations 0, 5 and 6 of the human tracheobronchial tree for 7.69-MeV alpha energy. For other values, there is per cent difference between values for SM and FM: for 6-MeV alpha energy and 7.69-MeV alpha energy per cent difference is 44.53–57.92 and 2.15–9.64 %, respectively. Per cent difference between values of probability of bystander effect for different energies, for SM is 63.47–74.91 %. The least per cent difference is in Generation 3 and the greatest in Generation 8. Per cent difference between values of probability of bystander effect for different energies, for FM is 80.36–86.11 %, the least in Generation 1 and the greatest in Generation 3.

Figure 4 shows the results for secretory cells in the bb region. The highest value of probability of bystander effect is in Generation 13, nearly 0.14 per hit for the 7.69-MeV alpha energy. The lowest value of probability of bystander effect is in Generation 9, nearly 0.12 per hit for 6-MeV alpha energy (SM). There is an overlapping in values of probability of bystander effect for the same energy and different mucus in Generation 13 of the human tracheobronchial tree for 6-MeV alpha energy. For other values, there is per cent difference between values for SM and FM: for 6-MeV alpha energy and 7.69-MeV alpha energy per cent difference is 1.03–3.26 and 1.48–3.25 %, respectively. Per cent difference between values of probability of bystander effect for different energies, for SM is 3.90–12.85 %. The least per cent difference is in Generation 10 and the greatest in Generation 12. Per cent difference between values of probability of bystander effect for different energies, for FM is 5.19–12.41 %, the least in Generation 14 and the greatest in Generation 9.

CONCLUSION

In this work, an analytically solvable model is constructed to simulate the bifurcation geometry of tracheobronchial tree of the human lung, for the purpose of calculating probability of a bystander effect per hit. Calculations have been performed for the various source–target combinations and different energies. The present work shows that a dependence between the energy of alpha particle and the probability of a bystander effect per hit exists, such as that the probability of a bystander effect per hit increases if the energy of alpha particle increases. That dependence is particularly expressed in the BB

Downloaded from http://rpd.oxfordjournals.org/ at University Library Svetozar Markovic on February 12, 2012

region, for basal cells, where per cent difference, for different energies reaches 74.91 %. The highest value of probability of bystander effect is in Generation 13 (for secretory cells), nearly 0.14 per hit for the 7.69-MeV alpha energy. The lowest value of probability of bystander effect is in Generation 8 and amounts nearly to 0.008 per hit for 6-MeV alpha energy (for basal cells).

The model developed here, which accounts for probability of bystander effect per hit, may enhance current dose risk estimation approaches.

DISCUSSION

In this work the sensitive subpopulation idea was presented favoured by some, including Shuryak et al. choosed the work from these authors not only as the only explanation of the saturation behaviour generally seen in bystander responses but also as an interesting example of alternative mechanism. The results obtained in this work may enhance current dose risk estimation approaches. The results presented in this work could impact the risk estimates for miners exposed to high levels of radon versus the risk estimates for members of the public exposed to residential radon. The more hits a region received the larger is the chance of bystander effect, and in that case the larger the chance of observing a deleterious effect. For many years of exposures at very high levels of radon, most cells will receive a hit, but, the influence of bystander effect from the hit cell was not considered in the estimates of the received dose.

FUNDING

This work was supported by Serbian Ministry of Science and Environmental Protection, through the project no. 141023.

REFERENCES

1. Azzam, E. I. and Little, J. B. *The radiation-induced bystander effect: evidence and significance*. Hum. Exp. Toxicol. **23**(2), 61–65 (2004).
2. Morgan, W. F. *Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects*. Radiat. Res. **159**(5), 581–596 (2003).
3. Lyng, F. M., Maguire, P., McClean, B., Seymour, C. and Mothersill, C. *The involvement of calcium and MAP kinase signaling pathways in the production of radiation-induced bystander effects*. Radiat. Res. **165**, 400–409 (2006).
4. Iyer, R., Lehnert, B. E. and Svennson, R. *Factors underplaying the cell growth-related bystander responses to alpha particles*. Cancer Res. **60**, 1290–1298 (2000).
5. Barcellos-Hoff, M. H. and Brooks, A. L. *Extra cellular signaling through the microenvironment: a hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects, and genomic instability*. Radiat. Res. **156**, 618–627 (2001).
6. Rugo, R. E., Secretan, M. B. and Schiestl, R. H. *X radiation causes a persistent induction of reactive oxygen species and a delayed reinduction of TP53 in normal human diploid fibroblasts*. Radiat. Res. **158**, 210–219 (2002).
7. Limoli, C. L., Giedzinski, E., Morgan, W. F., Swarts, S. G., Jones, G. D. and Hyun, W. *Persistent oxidative stress in chromosomally unstable cells*. Cancer Res. **63**, 3107–3111 (2003).
8. Brenner, D. J., Little, J. B. and Sachs, R. K. *The bystander effect in radiation oncogenesis: II. A quantitative model*. Radiat. Res. **155**, 402–408 (2001).
9. Belyakov, O. V., Folkard, M., Mothersill, C., Prise, K. M. and Michael, B. D. *A proliferation-dependent bystander effect in primary porcine and human urothelial explants in response to targed irradiation*. Br. J. Cancer **88**, 767–774 (2003).
10. Belyakov, O. V., Mitchell, S. A., Parikh, D., Randers-Pehrson, G., Marino, S. A., Amundson, S. A., Geard, C. R. and Brenner, D. J. *Biological effects in unirradiated human tissue induced by radiation damage up to 1 mm away*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102**, 14203–14208 (2005).
11. Shuryak, I., Sachs, R. K. and Brenner, D. J. *Biophysical models of radiation bystander effects: 1. Spatial effects in three-dimensional tissues*. Radiat. Res. **168**, 741–749 (2007).
12. Nikezić, D., Novaković, B. and Yu, K. N. *Absorbed fraction of the radon progeny in human bronchial airways with bifurcation geometry*. Int. J. Radiat. Biol. **79**(3), 175–180 (2003).
13. Nikezić, D. and Yu, K. N. *Absorbed fraction of alpha-particles emitted in bifurcation regions of the human tracheo-bronchial tree*. Radiat. Environ. Biophys. **42**, 49–53 (2003).
14. ICRP. *Human respiratory tract model for radiological protection. A report of a task group of the International Commission on Radiological Protection*. ICRP Publication 66 (New York: Pergamon Press) (1994).
15. Hofman, W., Menache, M. G., Crawford-Brown, D. J., Caswell, R. S. and Karam, L. R. *Modeling energy deposition and cellular radiation effects in human bronchial epithelium by radon progeny alpha particles*. Health Phys. **78**, 377–393 (2000).
16. Mercer, R. R., Russel, M. L. and Crapo, J. D. *Radon dosimetry based on the depth distribution of nuclei in human and rat lungs*. Health Phys. **61**, 117–130 (1991).

Downloaded from http://rpd.oxfordjournals.org/ at University Library Svetozar Markovic on February 12, 2012