



УДК 577.3.536

© 2012

А. В. Чалый

Синергетическое подобие процессов нуклеации и канцерогенеза: следствия и перспективы

(Представлено академиком НАН Украины В. Ф. Чехуном)

На основе синергетического подобия процессов нуклеации и канцерогенеза предложен один из возможных механизмов предотвращения роста раковых новообразований. Этот механизм основывается на прямо пропорциональной зависимости критического размера $R_{кр}$ зародыша новой фазы (патологического новообразования) от коэффициента поверхностного натяжения σ , т. е. $R_{кр} \sim \sigma$, и нелинейной кубической зависимости работы образования критического зародыша (нуклеационного барьера) $W(R_{кр})$ от σ , т. е. $W(R_{кр}) \sim \sigma^3$. На этой принципиальной основе предложено с целью воспрепятствовать процессу роста патологических новообразований использовать поверхностно-ин-активные вещества, которые увеличивают коэффициент поверхностного натяжения. Тем самым растущие закритические зародыши, имеющие размеры $R > R_{кр}$ при исходном значении σ_0 , переводятся в докритические зародыши размером $R < R_{кр}$ при новом значении $\sigma_1 > \sigma_0$, которые должны самопроизвольно исчезнуть. Этот же механизм лежит в основе канцерогенного действия поверхностно-активных веществ, которые уменьшают коэффициент поверхностного натяжения и способствуют росту патологических новообразований, переводя зародыши из докритического состояния в закритическое, в котором они начинают неудержимо расти.

1. Синергетика, как междисциплинарное научное направление, изучающее процессы самоорганизации и образования упорядоченных структур, использует принципиальное сходство главных особенностей исследуемых явлений, происходящих в открытых системах различной природы (см., например, [1–3]). Большинство достижений синергетического подхода связано в значительной степени с возможностью перенесения результатов одной науки (например, физики), как правило, более точной в силу пренебрежения многими деталями, которые вначале можно считать несущественными, на объекты другой науки (например, медицины), которые являются более сложными и которые потому удастся описать скорее на качественном, чем количественном, уровне. Примером может служить определенная аналогия между процессами, происходящими в периодической химической реакции Белоусова–Жаботинского и в миокарде при нарушении его однородности по периоду рефрактерности.

Размножение спиральных волн (ревербераторов) в этих абсолютно различных по своей природе системах позволяет получить новую информацию относительно причин возникновения фибрилляции [4].

В данной работе приведены результаты исследования синергетического подобию, с одной стороны, процесса нуклеации, присходящего в метастабильной области системы жидкость–пар, и, с другой стороны, процесса канцерогенеза, что открывает определенные перспективы предотвращения раковых новообразований.

2. На ранних стадиях процесса формирования новообразований зародыши новой фазы являются фрактальными объектами, которые имеют разветвленную форму и поэтому значительную поверхностную площадь. Выводы относительно фрактальной природы кластеров новой фазы подтверждаются исследованиями, которые основываются на компьютерном моделировании. Еще одним доказательством этого факта является то, что среднеквадратическая флуктуация числа частиц $\langle \Delta N^2 \rangle$ в зародышах новой фазы непосредственно определяется фрактальной размерностью D такого кластера [5]. Действительно,

$$\langle \Delta N^2 \rangle^{1/2} \sim (N^2/Vk_B T \chi)^{1/2} = V^{1/2} \rho (k_B T \chi)^{1/2}, \quad (1)$$

где χ — изотермическая сжимаемость (восприимчивость) в объеме $V = L^d$ исследуемой системы с характерным линейным размером L и пространственной размерностью d .

В общем случае величина $\langle \Delta N^2 \rangle^{1/2}$ имеет достаточно сложную зависимость от линейного размера кластера L . Если далеко от критических (бифуркационных) точек среднеквадратическая флуктуация числа частиц $\langle \Delta N^2 \rangle^{1/2} \sim L^{d/2}$ определяется пространственной размерностью d , то вблизи этих точек возрастающая роль флуктуационных эффектов изменяет размерную зависимость $\langle \Delta N^2 \rangle^{1/2}$ радикально. В обзорной статье [5] была предложена классификация различных фазовых состояний в системе жидкость–пар и показано, что флуктуационные эффекты следует принимать во внимание в процессах зарождения новой фазы при гомогенном (однородном) или гетерогенном (неоднородном, связанном с наличием поверхностей, примесей, загрязнений) зародышеобразовании в метастабильной области, особенно вблизи границы устойчивости (спинодали). Флуктуационные эффекты становятся также важными и при фазовом расслоении термодинамически неустойчивой системы по механизму спиноподобного распада, когда в такой системе происходит образование фаз, различающихся своей плотностью и структурой.

Использование гипотезы скейлинга для пространственно ограниченных систем [6–8] (зародыши новой фазы являются именно такими объектами) позволяет записать следующую формулу для восприимчивости χ :

$$\chi = L^{\gamma/\nu} f_\chi(A\tau L^{1/\nu}, BhL^{\beta/\nu}), \quad (2)$$

где $f_\chi(x, y)$ — масштабная функция; A и B — неуниверсальные константы; β , γ , ν — критические индексы; $\tau = (T - T_c)/T_c$ — температурная переменная, отсчитанная от критической температуры T_c ; h — внешнее поле, сопряженное параметру порядка исследуемой системы.

На основании формул (1) и (2) для среднеквадратической флуктуации числа частиц получаем

$$\langle \Delta N^2 \rangle^{1/2} = L^D f_N(A\tau L^{1/\nu}, BhL^{\beta/\nu}), \quad (3)$$

где D — фрактальная размерность, которая определяется формулой Мандельброта $D = d - \beta/\nu$. Для получения (3) использованы скейлинговые равенства между критическими индексами $\gamma = (2 - \eta)\nu$, $\alpha + 2\beta + \gamma = 2$, $d\nu = 2 - \alpha$.

Таким образом, формула (3) показывает, что масштабное преобразование величины $\langle \Delta N^2 \rangle^{1/2}$ характеризуется критическим индексом, который в точности равняется фрактальной размерности зародыша новой фазы.

3. Дальнейший рост фрактальных кластеров для систем со скалярным параметром порядка и центрально-симметричным потенциалом межмолекулярного взаимодействия приводит к тому, что зародыши новой фазы достаточно быстро достигают сферической формы.

Рассмотрим некоторые (существенные для нашего исследования) особенности процесса зарождения новой фазы при фазовых переходах в системе жидкость–пар [9–12]. Для этого воспользуемся следующей формулой для минимальной работы (энергии) W , необходимой для создания сферического зародыша новой фазы радиуса R :

$$W(R) = -\frac{4}{3}\pi R^3 \delta\mu \delta\rho_{\text{кк}} + 4\pi\sigma R^2, \quad (4)$$

где $\delta\mu = \mu(\rho, T) - \mu(\rho_{\text{кк}}, T)$ — степень пересыщения метастабильного пара в стабильной жидкости или перегрева метастабильной жидкости в стабильном паре; $\delta\rho_{\text{кк}} = [\rho_{\text{кк}}(T) - \rho_c] / \rho_c$ — значение параметра порядка на кривой сосуществования (КС), $\rho_{\text{кк}}(T)$ и ρ_c — плотность пара (жидкости) вдоль КС и в критической точке; σ — коэффициент поверхностного натяжения. Первое и второе слагаемые в формуле (4) определяют соответственно объемный и поверхностный вклады в минимальную работу образования зародыша новой фазы.

На основании формулы (4) легко рассчитать критический размер $R_{\text{кр}}$ и минимальную работу $W(R_{\text{кр}})$ для создания критического зародыша новой фазы:

$$R_{\text{кр}} = 2\sigma / \delta\mu \delta\rho_{\text{кк}}, \quad (5)$$

$$W(R_{\text{кр}}) = 16\pi\sigma^3 / 3(\delta\mu)^2 (\delta\rho_{\text{кк}})^2 = 4\pi\sigma R_{\text{кр}}^2 / 3. \quad (6)$$

Следует обратить внимание на линейную пропорциональность критического размера $R_{\text{кр}}$ коэффициенту поверхностного натяжения σ , а также кубическую зависимость между $W(R_{\text{кр}})$ и σ . Это важное обстоятельство будет использовано в дальнейшем.

Минимальную работу W образования зародыша новой фазы удобно представить в виде следующего разложения по степеням отклонения размера зародыша R от критического значения $R_{\text{кр}}$:

$$W(R) = W(R_{\text{кр}}) - 4\pi\sigma(R - R_{\text{кр}})^2 - \frac{4\pi}{3}\delta\mu\delta\rho_{\text{кк}}(R - R_{\text{кр}})^3. \quad (7)$$

Интересно отметить, что разложение (7) является точным, поскольку все старшие производные $W^{(n)}(R_{\text{кр}}) = 0$, начиная с $n \geq 4$.

На рис. 1 приведен схематический график зависимости $W(R)$. Сплошная кривая соответствует некоторому исходному значению коэффициента поверхностного натяжения σ_0 . Как видно из этого рисунка и как следует из формулы (7), работа образования $W(R)$ зародыша новой фазы достигает своего максимального значения при $R_{\text{кр}}^{(0)} = 2\sigma_0 / \delta\mu\delta\rho_{\text{кк}}$ и обращается в нуль при $R = 0$ и $R = R_{\text{мах}}$, где $R_{\text{мах}} = 3\sigma_0 / \delta\mu\delta\rho_{\text{кк}} = 3R_{\text{кр}}^{(0)} / 2$ — максимально достижимый размер зародыша новой фазы при заданных значениях коэффициента поверхностного натяжения σ_0 , а также величин $\delta\mu$ и $\delta\rho_{\text{кк}}$, которые характеризуют глубину вторжения в метастабильную область.

4. Рассмотрим зависимость основных характеристик $R_{\text{кр}}$ и $W(R_{\text{кр}})$ процесса зарождения новой фазы от термодинамических переменных (температуры, параметра порядка —

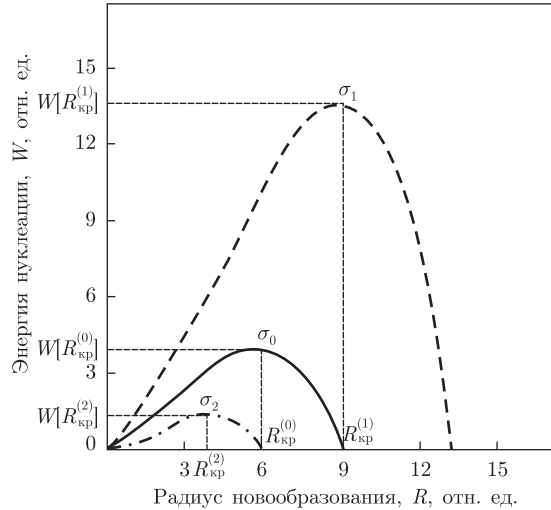


Рис. 1

плотности или концентрации, давления, других плотностных и полевых переменных). Из формул (5), (6) следует, что вдали от критических (бифуркационных) точек и границы устойчивости (спинодали) возрастание критического размера зародыша $R_{кр}$ и минимальной работы его образования $W(R_{кр})$ обусловлено, во-первых, увеличением коэффициента поверхностного натяжения σ ; во-вторых, уменьшением степени пересыщения пара (перегрева жидкости) $\delta\mu$ и значения параметра порядка $\delta\rho_{кс}$ на кривой сосуществования.

По мере приближения к критическим (бифуркационным) точкам или границе устойчивости критический размер зародыша растет как радиус корреляции флуктуаций параметра порядка ξ в соответствии с формулой $R_{кр} \sim \tau^{-\nu}$, где $\tau = (T - T_c)/T_c$ — отклонение температуры от критического значения. Данный вывод основывается не только на размерных соображениях, но и на следующих соотношениях теории масштабной инвариантности (скейлинга) [13]: $\sigma \sim \tau^{(d-1)\nu}$, $\delta\mu \sim \tau^{\beta\delta}$, $\delta\rho_{кс} \sim \tau^\beta$, $\beta(\delta + 1) = \gamma + 2\beta = 2 - \alpha = d\nu$. Для систем, входящих в класс универсальности трехмерной модели Изинга, критические индексы принимают такие численные значения: $\alpha \approx 0,11$, $\beta \approx 0,33$, $\gamma \approx 1,24$, $\delta \approx 4,5$, $\nu \approx 0,63$. Зависимость критического размера $R_{кр}$ от других термодинамических переменных определяется такими формулами: а) $R_{кр} \sim \varphi^{-\nu/\beta}$, где φ — параметр порядка, роль которого для жидких систем выполняют $\Delta\rho = (\rho - \rho_c)/\rho_c$ или $\Delta x = (x - x_c)/x_c$ — отклонения плотности ρ или концентрации x от критических значений ρ_c , x_c ; б) $R_{кр} \sim \Delta p^{-\nu/\beta\delta}$, где $\Delta p = (p - p_c)/p_c$ — отклонение давления от критического значения p_c ; в) $R_{кр} \sim \Delta h^{-\nu/\beta\delta}$, где $\Delta h = (h - h_c)/h_c$ — отклонение внешнего поля h , сопряженного параметру порядка φ , от критического значения h_c .

Что касается максимального значения нуклеационного барьера или работы образования $W(R_{кр})$ зародыша новой фазы, то можно показать, что эта величина не имеет особенности в критической (бифуркационной) точке или на границе устойчивости, поскольку $W(R_{кр}) \sim \sigma R_{кр}^2 \sim \tau^{(d-1)\nu} \xi^2 \sim \tau^0$. Вместе с тем необходимо упомянуть следующий важный результат [14]: минимальная работа образования зародыша новой фазы обратно пропорциональна числу Гинзбурга, т. е. $W(R_{кр}) \sim Gi^{-1}$. Это означает, что для систем, в которых выполняется приближение среднего поля Ландау, число Гинзбурга является достаточно малым ($Gi \ll 1$), а нуклеационный барьер — наоборот, достаточно высоким ($W(R_{кр}) \gg 1$). Та-

ким образом, процесс образования новой фазы может оказаться энергетически невыгодным даже при глубоких вторжениях в метастабильную область для подобных систем с малым числом Гинзбурга, примерами которых являются жидкие кристаллы, некоторые полимерные соединения и другие объекты с дальнедействующим потенциалом межмолекулярного взаимодействия.

5. Изучение динамики процесса зарождения новой фазы выявило следующие его особенности: а) если размер зародыша новой фазы R меньше критического размера $R_{кр}$ (см. рис. 1), то энергетически выгодный процесс заключается в дальнейшем уменьшении размера R , т.е. такие докритические зародыши самопроизвольно исчезают; б) если же имеет место обратная ситуация, т.е. $R > R_{кр}$, то такие закритические зародыши начинают расти.

Чрезвычайно важным примером, который иллюстрирует подобный механизм процесса зарождения новой фазы, является *канцерогенез*. Обзору современных тенденций в этой области посвящено очень большое число работ (в частности, см. [15]).

Используя синергетические принципы, которые базируются на универсальных представлениях современной физики фазовых переходов, можно сформулировать необходимые условия, выполнение которых способно предотвратить процесс формирования и неудержимого роста патологических новообразований, а именно:

- 1) увеличение значения критического размера $R_{кр}$ зародыша новой фазы, который перерастает в злокачественную опухоль;
- 2) создание более высокого нуклеационного барьера $W(R_{кр})$, который необходимо преодолеть для возникновения дееспособных зародышей и дальнейшего роста таких закритических зародышей.

Как уже отмечалось выше в связи с формулами (5) и (6), величина критического размера $R_{кр}$ прямо пропорциональна коэффициенту поверхностного натяжения σ , т.е. $R_{кр} \sim \sigma$, а величина нуклеационного барьера $W(R_{кр})$ прямо пропорциональна кубу коэффициента поверхностного натяжения σ , т.е. $W(R_{кр}) \sim \sigma^3$. Таким образом, чтобы воспрепятствовать процессу роста патологических новообразований, необходимо использовать соответствующие поверхностно-инактивные вещества, которые увеличивают коэффициент поверхностного натяжения σ .

Рис. 1 (штриховая кривая) иллюстрирует этот принципиальный вывод. При увеличении коэффициента поверхностного натяжения σ_1 на 50% по сравнению с его исходным значением σ_0 , т.е. при $\sigma_1 = 1,5\sigma_0$, критический размер также возрастает в 1,5 раза: $R_{кр}^{(1)} = 1,5R_{кр}^{(0)}$. Это означает, что все новообразования с размерами R , лежащими в интервале $R_{кр}^{(0)} < R < R_{кр}^{(1)}$ и которые при исходном значении коэффициента поверхностного натяжения σ_0 были закритическими, т.е. росли, теперь при новом большем значении коэффициента поверхностного натяжения σ_1 становятся докритическими, т.е. должны самопроизвольно исчезнуть. Нуклеационный барьер $W(R_{кр})$ при новом значении $\sigma_1 = 1,5\sigma_0$ возрастает по величине в $1,5^3 = 3,375$ раза, что подтверждает энергетическую невыгодность возникновения патологических новообразований с увеличением коэффициента поверхностного натяжения.

Другой важный вывод касается использования поверхностно-активных веществ, которые снижают коэффициент поверхностного натяжения. Как видно из рис. 1 (штрихпунктирная кривая), уменьшение σ_2 на 50%, т.е. при $\sigma_2 = 0,667\sigma_0$, приводит к тому, что критический размер уменьшается в столько же раз $R_{кр}^{(2)} = 0,667R_{кр}^{(0)}$, а новый нуклеа-

ционный барьер резко снижается и становится равным $W(R_{кр}^{(2)}) = 0,296W(R_{кр}^{(0)})$. Таким образом, все зародыши с размерами в интервале $R_{кр}^{(2)} < R < R_{кр}^{(0)}$, которые были докритическими при исходном значении коэффициента поверхностного натяжения σ_0 и поэтому самопроизвольно рассасывались, теперь при новом меньшем значении коэффициента поверхностного натяжения σ_2 становятся закритическими и начинают расти. Отсюда следует, что применение поверхностно-активных веществ, которые уменьшают коэффициент поверхностного натяжения, способствует процессу роста патологических новообразований.

В заключение следует подчеркнуть, что здесь сознательно не акцентировалось внимание на конкретных поверхностно-инактивных веществах. Безусловно, выбор наиболее эффективных и нетоксических противоопухолевых препаратов, способных увеличивать коэффициент поверхностного натяжения, требует проведения тщательных экспериментальных исследований и клинических испытаний. Вместе с тем очевидное синергетическое подобие процессов зарождения новой фазы в физико-химических и медико-биологических системах вселяет уверенность, что методы синергетики могут оказаться полезными для более глубокого понимания и решения проблем канцерогенеза.

Автор выражает благодарность за внимание к данной работе академикам НАН Украины Л. А. Булавину и В. Ф. Чехуну, а также всем тем, кто принял участие в обсуждении результатов исследования в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р. Е. Кавецкого НАН Украины.

1. Хакен Г. Синергетика. – Москва: Мир, 1980. – 405 с.
2. Сугаков В. Й. Основы синергетики. – Київ: Оберіг, 2001. – 287 с.
3. Чалый О. В. Синергетичні принципи освіти та науки. – Київ: Віпол, 2000. – 253 с.
4. Винер Н., Розенблут А. Проведение импульсов в сердечной мышце // Кибернетический сборник. Вып. 3. – Москва: Изд-во иностр. лит-ры, 1961. – С. 7–56.
5. Бойко В. Г., Могель Х.-Й., Сысоев В. М., Чалый А. В. Особенности метастабильных состояний при фазовых переходах жидкость–пар // Успехи физ. наук. – 1991. – **161**. – С. 77–111.
6. Фишер М. Критические явления // Устойчивость и фазовые переходы: Пер. с англ. – Москва: Мир, 1973. – С. 245–369.
7. Binder K. Phase transitions in reduced geometry // Annu. Rev. Phys. Chem. – 1992. – **43**. – P. 33–59.
8. Чалый О. В., Лукомський В. П., Ганджа І. С., Цехмістер Я. В., Чалый К. О. Нелінійні процеси в фізиці. – Київ: Четверта хвиля, 2005. – 359 с.
9. Ландау Л. Д., Лифшиц Е. М. Статистическая физика. – Москва: Наука, 1976. – 584 с.
10. Лифшиц Е. М., Питаевский Л. П. Физическая кинетика. – Москва: Наука, 1979. – 528 с.
11. Скрипов В. П. Метастабильная жидкость. – Москва: Наука, 1972. – 312 с.
12. Чалый А. В. Неравновесные процессы в физике и биологии. – Киев: Наук. думка, 1997. – 183 с.
13. Паташинский А. З., Покровский В. Л. Флуктуационная теория фазовых переходов. – Москва: Наука, 1982. – 382 с.
14. Binder K., Evans R., Landau D. P., Ferrenberg A. M. Interface localization transition in Ising films with competing walls: Ginzburg criterion and crossover scaling // Phys. Rev. E. – 1996. – **53**. – P. 5023–5034.
15. Онкологія. Вибрані лекції для студентів і лікарів / За ред. В. Ф. Чехуна. – Київ: Здоров'я України, 2010. – 768 с.

О. В. Чалий

Синергетична подібність процесів нуклеації та канцерогенезу: наслідки і перспективи

На основі синергетичної подібності процесів нуклеації та канцерогенезу запропонований один з можливих механізмів запобігання росту ракових новоутворень. Цей механізм спирається на прямо пропорційну залежність критичного розміру $R_{кр}$ зародка нової фази (патологічного новоутворення) від коефіцієнта поверхневого натягу σ , тобто $R_{кр} \sim \sigma$, та нелінійну кубічну залежність роботи утворення критичного зародка (нуклеаційного бар'єру) $W(R_{кр})$ від σ , тобто $W(R_{кр}) \sim \sigma^3$. На цій принциповій основі запропоновано з метою перешкодження процесу росту патологічних новоутворень використовувати поверхнево-інактивні речовини, які збільшують коефіцієнт поверхневого натягу. Тим самим закритичні зародки, що ростуть і які мають розміри $R > R_{кр}$ при вихідному значенні σ_0 , переводяться у докритичні зародки з розмірами $R < R_{кр}$ при новому значенні $\sigma_1 > \sigma_0$, які повинні самовільно зникати. Цей же механізм лежить в основі канцерогенної дії поверхнево-активних речовин, які зменшують коефіцієнт поверхневого натягу та сприяють росту патологічних новоутворень, переводячи зародки з докритичного стану в закритичний, в якому вони починають нестримно рости.

A. V. Chalyi

Synergetic similarity of nucleation and cancer genesis processes: consequences and perspectives

Similarity of nucleation and cancer genesis processes is used to propose one of the possible mechanisms to prevent the formation of oncological tumors. This mechanism is based on a linear proportionality in the dependence of the critical size R_{cr} of a new phase nucleus on the coefficient of surface tension σ , i. e. $R_{cr} \sim \sigma$, and a nonlinear cubic dependence of the nucleation barrier (work to create a critical nucleus) $W(R_{cr})$ on σ , i. e. $W(R_{cr}) \sim \sigma^3$. This principal background gives a possibility to prevent new oncological formations due to using surface-inactive substances, which increase the coefficient of surface tension. Therefore, the growing above-critical nuclei with sizes $R > R_{cr}$ at certain value σ_0 can be transformed to sub-critical nuclei with sizes $R < R_{cr}$ at a new value $\sigma_1 > \sigma_0$ and should disappear. The same mechanism may explain the cancer generous action of surface-active substances, which decrease the coefficient of surface tension and stimulate the growth of new oncological formations due to the crossover of sub-critical nuclei into the above-critical state.