



Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ

УДК 517.958:57


Моделирование влияния экстраклеточного информационного поля в динамике рисков формирования и развития раковой опухоли

*О. И. Артемова, В. Д. Кревчик, М. Б. Семенов*Пензенский государственный университет,
Россия, 440026, Пенза, ул. Красная, 40.

Аннотация

Рассматривается динамическая нелинейная 2D-модель влияния экстраклеточного информационного поля в динамике рисков формирования и развития раковой опухоли. В качестве основных внешних параметров, формирующих информационный метаболический потенциал, рассматриваются физические свойства экстраклеточной матрицы, доступность питательных веществ, концентрация кислорода, pH экстраклеточной матрицы, взаимодействие со стромальными клетками и др. В рамках построенной аналитической 2D-модели показано, что микровзаимодействие через экстраклеточную матрицу возникающих раковых клеток посредством динамического информационного метаболического профиля существенно влияет на динамику рисков формирования и развития раковой опухоли. Показано, что в зависимости от структуры 2D-информационного метаболического профиля возникает ряд характерных нелинейных особенностей типа 2D-бифуркаций, биений, хаотизации, накладываемых на интегральные динамические кривые, напоминающие по виду функцию Гомпертца и описывающие вероятные

Научная статья

 Контент публикуется на условиях лицензии [Creative Commons Attribution 4.0 International \(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.ru)

Образец для цитирования

Артемова О. И., Кревчик В. Д., Семенов М. Б. Моделирование влияния экстраклеточного информационного поля в динамике рисков формирования и развития раковой опухоли // *Вестн. Сам. гос. техн. ун-та. Сер. Физ.-мат. науки*, 2019. Т. 23, № 4. С. 705–723. doi: [10.14498/vsgtu1701](https://doi.org/10.14498/vsgtu1701).

Сведения об авторах

Ольга Игоревна Артемова  <https://orcid.org/0000-0003-4555-2792>

ассистент; каф. акушерства и гинекологии; Медицинский институт;

e-mail: Artyomovaolg@gmail.com

Владимир Дмитриевич Кревчик  <https://orcid.org/0000-0002-3522-8326>

заслуженный деятель науки РФ; доктор физико-математических наук, профессор; декан; факультет приборостроения, информационных технологий и электроники; Политехнический институт; e-mail: physics@pnzgu.ru

Михаил Борисович Семенов  <https://orcid.org/0000-0003-4348-0000>

доктор физико-математических наук, профессор; заведующий кафедрой физики; факультет приборостроения, информационных технологий и электроники; Политехнический институт; e-mail: Misha29.02.1@gmail.com

риски формирования и развития раковой опухоли. Проводится сравнение результатов рассматриваемой аналитической модели с результатами моделирования других авторов по изучению хаотической и бифуркационной динамики в системе «опухоль – иммунный кластер – вирус». В результате проведенных количественных оценок в рамках предложенной теоретической модели сформулирован способ оценки рисков развития злокачественных новообразований, в котором в качестве факторов риска предложено выделять субфебрильную температуру, уровень каспаз, кольпоскопический индекс Рейда, определяющих порог вероятности формирования злокачественных новообразований.

Ключевые слова: экстраклеточное информационное поле, бифуркационная и хаотическая динамика, модели формирования и развития раковой опухоли.

Получение: 8 мая 2019 г. / Исправление: 5 ноября 2019 г. /

Принятие: 11 ноября 2019 г. / Публикация онлайн: 5 декабря 2019 г.

Введение. Проблема оценки рисков возникновения и последующей динамики развития раковых опухолей различных типов по своей сложности вполне сравнима со сверхзадачей в биологии — решением проблемы морфогенеза. Среди существующих подходов к решению данной актуальной проблемы в последние годы начинает выделяться оценка влияния экстраклеточной матрицы и факторов микроокружения возникающих взаимодействующих раковых клеток на последующие риски формирования и динамики развития раковой опухоли [1–11]. При этом существенное влияние на эту динамику может оказать информационный потенциал, обуславливающий взаимодействие раковых клеток при изменении таких «внешних» параметров, как физические свойства экстраклеточной матрицы [1], доступность питательных веществ, концентрация кислорода, рН экстраклеточной матрицы, взаимодействие со стромальными клетками [1] и др.

В настоящей статье предпринята попытка ввести представление об информационном метаболическом потенциале (ИМП), который позволяет количественно определить вероятность возникновения и развития раковой опухоли с учетом подвижности раковых клеток в зависимости от перечисленных внешних параметров.

Среди существующих математических моделей роста и прогрессии опухоли с учетом ее пролиферативной и пространственной гетерогенности [2, 3, 5–8, 9] выделяются эмпирические, структурные и кинетические модели роста, приводящие к динамическим интегральным кривым, напоминающим логистическую функцию или функцию Гомпертца.

Среди микромоделей рисков возникновения и развития опухоли начинают появляться модели бифуркационного анализа с учетом хаотической динамики, в частности для систем «опухоль – иммунный кластер – вирус» [2]. Но при этом в данных моделях практически не учитывается динамическое влияние ИМП в оценке влияния микроокружения на метаболизм и динамику развития, подвижность раковых клеток.

Целью данной работы является исследование влияния экстраклеточного информационного поля ИМП на антипараллельную и параллельную подвижность взаимодействующих раковых клеток в зависимости от внешних параметров экстраклеточной матрицы и параметров профиля ИМП в динамике рисков формирования и развития раковой опухоли.

Предложенные теоретические параметры, такие как температура, параметр асимметрии метаболического потенциала и параметр, определяющий интенсивность взаимодействия раковых клеток, предлагается сопоставить с такими факторами риска формирования и развития раковой опухоли, как субфебрильная температура пациента, кольпоскопический индекс Рейда и уровень каспаз, что в свою очередь может позволить сформулировать способ оценки рисков развития злокачественных новообразований.

1. Описание модели. При построении динамической нелинейной 2D-модели влияния экстраклеточного информационного поля в динамике рисков формирования и развития раковой опухоли вводится понятие параллельных и антипараллельных координат информационных метаболических путей роста [1, 11]. Аналитически вводится 2D-потенциал экстраклеточного информационного поля для случаев параллельного и антипараллельного 2D-переноса пары раковых клеток с учетом их взаимодействия через микроокружение. Направление этих координат коррелирует с наличием (или отсутствием в случае антипараллельного переноса) характерных градиентов информационного поля [1], связанных с наличием клеточных пищевых ресурсов и т.д.

В качестве одного из существенных внешних параметров, влияющих на динамику топологии 2D-потенциала экстраклеточного информационного поля, рассматривается фактор взаимодействия со стромальными клетками из-за конкуренции за ограниченные пищевые ресурсы и т.д.

В результате подобного взаимодействия в микроокружение вбрасываются секреты [1], влияющие на поведение стромальных клеток с формированием условий, подавляющих или ускоряющих возможное развитие опухоли.

Среди модельных параметров экстраклеточной матрицы, обеспечивающих условия взаимодействия раковых клеток, вводятся колебательные моды экстраклеточной матрицы, обуславливающие ее физические свойства, коэффициенты взаимодействия с этими колебательными модами в линейном приближении, а также параметр квазиравновесной температуры экстраклеточной матрицы, влияющий на динамику рисков формирования и развития раковой опухоли.

При моделировании параллельного 2D-переноса в экстраклеточном информационном поле рассматриваются два типа экстраклеточной матрицы, отличающихся знаком коэффициента взаимодействия раковых клеток, что существенно влияет на динамику рисков возникновения и формирования раковой опухоли.

2. Хаотизация подвижности раковых клеток в 2D-модели антипараллельного переноса в экстраклеточном информационном поле. Рассматриваются особенности 2D-антипараллельной динамики подвижности раковых клеток в экстраклеточном информационном поле (ИМП) с учетом режимов неустойчивых бифуркаций и хаотизации, влияющих на динамику рисков возникновения и формирования раковой опухоли.

Двухклеточную подвижность в синхронном и асинхронном режимах предлагается рассмотреть в рамках теории 2D-подбарьерного переноса в одноинстантонном приближении с учетом достаточно успешной адаптации к системам типа порфиринов. Использование такой модели оправдано для случая 2D-антипараллельного протонного переноса с учетом неустойчивой точки бифуркации на температурной зависимости для этих соединений [12]. Далее определяется критическая температура T_c , соответствующая бифуркации подбарьерной траектории. Также исследуется эффект влияния локальной моды экстраклеточной матрицы-термостата на вероятность двумерного переноса

са в ИМП. При определенных значениях параметров оказывается важным вырождение траекторий антипараллельного переноса. Таким образом, следует учитывать эффект каскада бифуркаций, т.е. появление четырех, шести, двенадцати и т.д. пар траекторий.

Для случая параллельного переноса клеток бифуркация напоминает фазовый переход первого рода, тогда как для случая антипараллельного клеточного переноса бифуркационное поведение напоминает фазовый переход второго рода.

Следует отметить, что предложенная модель позволяет объяснить экспериментальные данные по квантовым флуктуациям в двухпротонном туннелировании в порфиринах вблизи критической температуры, а также предсказать вероятные особенности рисков формирования и развития раковой опухоли в определенных условиях и при определенном профиле ИМП.

Рассмотрим две клетки, которые осуществляют перенос по метаболическим информационным путям роста в независимых двухъямных потенциалах $U(q_1)$ и $U(q_2)$, которые в обезразмеренном виде представляются так:

$$\tilde{U}(q_i) = \frac{1}{2}\omega^2(q_i + a)^2\theta(-q_i) + \left[-\Delta I + \frac{1}{2}\omega^2(q_i - b)^2\right]\theta(q_i), \quad i = 1, 2.$$

Здесь параметры a и b определяют положения минимумов ИМП вдоль «координаты реакции» каждой из двух взаимодействующих клеток¹, сумма $a + b$ определяет длину связи в соответствующем фрагменте экстраклеточной матрицы, $\Delta I = \frac{1}{2}\omega^2(b^2 - a^2)$ является смещением (параметром асимметрии ИМП), $\theta(q_i)$ — ступенчатая функция, а ω — частота. Масса клетки входит в определение q (формально мы полагаем массу равной 1).

Взаимодействие между двумя клетками рассматривается в «диполь-дипольном приближении»:

$$V_{\text{int}}(q_1, q_2) = -\frac{\alpha}{2}(q_1 - q_2)^2, \quad (1)$$

где α является положительной константой.

Для антипараллельного переноса двумерная поверхность ИМП с учетом члена взаимодействия клеток может быть определена так:

$$\begin{aligned} U_a(q_1, q_2) &= \frac{2\tilde{U}_a(q_1, q_2)}{\omega^2} = \\ &= (q_1 + a)^2\theta(-q_1) + [-(b^2 - a^2) + (q_1 - b)^2]\theta(q_1) + (q_2 - a)^2\theta(q_2) + \\ &\quad + [-(b^2 - a^2) + (q_2 + b)^2]\theta(-q_2) - \frac{\alpha^{*2}}{2}(q_1 - q_2)^2. \quad (2) \end{aligned}$$

Здесь $\tilde{U}_a(q_1, q_2)$ — обезразмеренная функция ИМП; $\alpha^* = 2\alpha/\omega^2$ — безразмерный параметр, $\alpha^* < 1$; q_1 и q_2 — координаты информационных метаболических путей роста клеток. Потенциал (2) изображен на рис. 1.

¹Отметим, что «реальные» значения параметров a и b в модель не закладывались, а в подписи к рис. 1 приводятся «относительные» единицы значений этих параметров. При численном решении системы уравнений (4) вместо этих двух «линейных» параметров использовался один обезразмеренный параметр $b^* = b/a$, что, по существу, является параметром асимметрии ИМП.

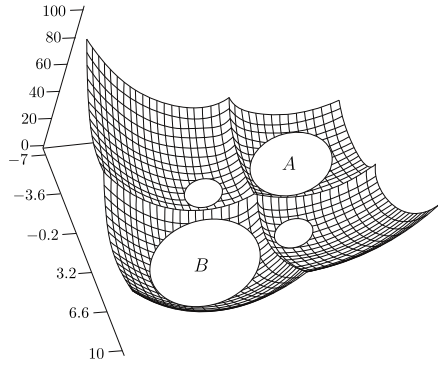


Рис. 1. Асимметричная поверхность ИМП (2) для случая антипараллельного клеточного переноса ($a = 2$, $b = 2.3$, $\alpha^* = 0.1$) [12]; A и B обозначают исходное и конечное состояния взаимодействующих клеток [12]

[Figure 1. The asymmetric surface of the informational metabolic potential (2) for the case of antiparallel cell transfer ($a = 2$, $b = 2.3$, $\alpha^* = 0.1$) [12]; A and B denote the initial and final states of interacting cells]

При антипараллельном переносе двух клеток (см. формулу (2) для поверхности ИМП) инстантонное действие, которое зависит от двух параметров ε и τ (определяющих моменты времени прохождения клетками вершин ИМП по параллельным координатам метаболических путей роста), в случае пренебрежения взаимодействием с экстраклеточной матрицей вычисляется с помощью выражения

$$S = -\frac{\omega\tau(b^2 - a^2)}{1 - \alpha^*} - \frac{\omega(a + b)^2}{2} \left\{ |\varepsilon| \left(1 - \frac{1}{1 - \alpha^*} \right) + \frac{\text{sh}(|\varepsilon|\sqrt{1 - \alpha^*})}{(1 - \alpha^*)^{3/2}} - \text{sh} |\varepsilon| + \right. \\ \left. + \frac{\text{ch}(\varepsilon\sqrt{1 - \alpha^*} + 1)}{(1 - \alpha^*)^{3/2}} [\text{sh}(\beta^*\sqrt{1 - \alpha^*})]^{-1} \left[\text{ch}((\beta^* - \tau)\sqrt{1 - \alpha^*}) - \right. \right. \\ \left. \left. - \text{ch}(\beta^*\sqrt{1 - \alpha^*}) \right] + \frac{\text{ch} \varepsilon - 1}{\text{sh} \beta^*} [\text{ch}(\beta^* - \tau) + \text{ch} \beta^*] \right\}. \quad (3)$$

Здесь $\beta^* = \hbar\omega/(2kT) = \omega\beta/2$, β — обратная температура экстраклеточной матрицы. Параметры ε и τ находятся из следующей системы уравнений:

$$-\text{sh} \varepsilon [\text{ch} \beta^* + \text{ch} \tau \text{ch} \beta^* - \text{sh} \tau] + \frac{1}{1 - \alpha^*} \text{sh}(\varepsilon\sqrt{1 - \alpha^*}) \times \\ \times [\text{ch}(\beta^*\sqrt{1 - \alpha^*}) - \text{ch}(\tau\sqrt{1 - \alpha^*}) \text{ch}(\beta^*\sqrt{1 - \alpha^*}) + \text{sh}(\tau\sqrt{1 - \alpha^*})] = 0, \\ -1 - \frac{4}{(1 + b^*)(1 - \alpha^*)} + \frac{1}{1 - \alpha^*} + (\text{ch} \varepsilon - 1)(\text{sh} \tau \text{cth} \beta^* - \text{ch} \tau) + \text{ch} \varepsilon + \quad (4) \\ + \frac{1}{1 - \alpha^*} \left\{ [\text{ch}(\varepsilon\sqrt{1 - \alpha^*}) + 1] [\text{sh}(\tau\sqrt{1 - \alpha^*}) \text{cth}(\beta^*\sqrt{1 - \alpha^*}) - \right. \\ \left. - \text{ch}(\tau\sqrt{1 - \alpha^*})] - \text{ch}(\varepsilon\sqrt{1 - \alpha^*}) \right\} = 0.$$

Для $\omega\beta \gg 1$ (предел сравнительно низких температур экстраклеточной матрицы) решение системы уравнений (4) может быть найдено с использованием теории возмущений (для малых параметров ε) при заданных величинах

параметров асимметрии ИМП $-(b-a)/(b+a)$ и α^* . Для $\varepsilon = 0$ действие (3) примет вид

$$S = \frac{\omega(b^2 - a^2)}{(1 - \alpha^*)^{3/2}} \operatorname{arch} \left[\frac{b-a}{b+a} \operatorname{sh} \frac{\omega\beta\sqrt{1-\alpha^*}}{2} \right] - \frac{\omega^2\beta(a+b)^2}{2(1-\alpha^2)} + \\ + \frac{\omega(b+a)^2}{(1-\alpha^*)^{3/2}} \left[\operatorname{cth} \frac{\omega\beta\sqrt{1-\alpha^*}}{2} - \left(\operatorname{sh}^{-2} \frac{\omega\beta\sqrt{1-\alpha^*}}{2} + \frac{(b-a)^2}{(b+a)^2} \right)^{1/2} \right].$$

Так же как и для случая параллельного переноса при $\beta > \beta_c$ (β_c — критическое значение параметра β , соответствующее точке бифуркации), происходит смена режимов клеточной подвижности — с синхронного переноса (с одной экстремальной траекторией) на асинхронный (которому отвечают две отщепленные траектории). Однако в отличие от параллельного переноса, данное отщепление происходит для любых значений параметров ИМП. При условии $\beta > \beta_c$ имеем $S|_{\varepsilon \neq 0} > S|_{\varepsilon=0}$. Тогда величина $S|_{\varepsilon=0}$ будет определять скорость переноса (или вероятного риска перспективного развития опухоли). А для $\beta < \beta_c$ будем иметь преобразование двух вырожденных отщепленных траекторий в единичную ($q_1 = -q_2$), которая соответствует синхронному антипараллельному переносу клеток.

Для случая одноклеточного переноса существует только одна траектория, которая минимизирует действие. Для переноса двух клеток, взаимодействующих друг с другом, существует два типа подбарьерных траекторий. А точнее, в зависимости от величины параметра β , основной вклад в инстантонное действие определяется либо двукратно вырожденной, либо единичной траекториями. Также отметим, что при параллельном переносе для $\beta > \beta_c$ перенос оказывается асинхронным ($\tau_1 \neq \tau_2$), то есть клетки проходят верхушки барьера не одновременно. Расщепления единичной клеточной траектории ($q_1 = q_2$) не происходит для малых значений параметров взаимодействия α^* и для температур экстраклеточной матрицы, которые удовлетворяют условию $\beta < \beta_c$. То есть клетки проходят верхушки барьера по своим координатам информационных метаболических путей роста ИМП в один момент времени ($\tau_1 = \tau_2$), и перенос оказывается синхронным.

Тип взаимодействия, задаваемый соотношениями (1), (2), оказывается таким, что не влияет на движение вдоль координаты центра масс клеток ($q_1 = q_2$). По этой причине евклидово действие оказывается не зависящим от параметра взаимодействия, как для случая параллельного переноса. Численный анализ системы трансцендентных уравнений (4) выявил интересные особенности для переходной области между режимами переноса клеток, т.е. тонкую структуру вблизи первой бифуркационной точки для антипараллельного переноса. Результаты численного анализа представлены на рис. 2. Установлено, что в добавление к первой бифуркационной точке, характеризуемой двумя решениями (рис. 2, а), существуют дополнительные бифуркационные точки при более «низких» температурах экстраклеточной матрицы, т.е., например, 4 пары (рис. 2, б), 6 пар (рис. 2, в) и даже двенадцать пар дополнительных решений при $\beta^* = 19.2009$ ($\alpha^* = 0.05$) и т.д. Это явление походит на множественные бифуркации или *каскад бифуркаций*. Такой эффект напоминает один из сценариев перехода к хаосу.

Хотя синхронный режим оказывается предпочтительным, благодаря тому, что в этом случае действие принимает минимальное значение, в определенном диапазоне температур экстраклеточной матрицы эта величина действия оказывается сравнимой с теми значениями, что соответствуют каскад-

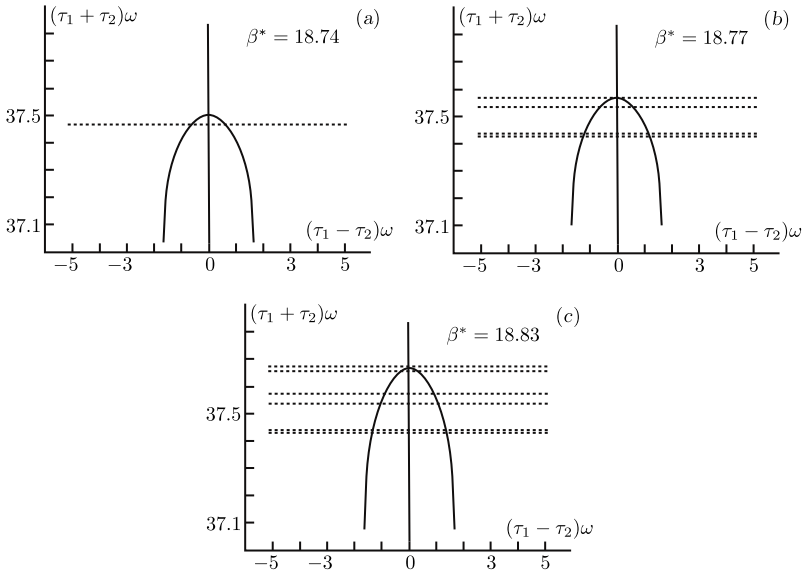


Рис. 2. Численное решение трансцендентных уравнений (4), отвечающее режиму каскада бифуркаций, или хаотизации [12]
 [Figure 2. Numerical solution of transcendental equations (4) corresponding to the regime of a cascade of bifurcations or randomization [12]

ным решениям. В результате происходят флуктуации, или биения, нерегулярного характера в противоположность тому, что наблюдается для параллельного переноса. Антипараллельный 2D-клеточный перенос, таким образом, характеризуется неустойчивостью перехода от синхронного к асинхронному поведению. Такие неустойчивости напоминают непрерывный фазовый переход второго рода, тогда как при параллельном переносе раковых клеток бифуркационный режим напоминает ступенчатый процесс типа фазового перехода первого рода. Найдено, что зависимости для $\beta_c(\alpha)$ и $\alpha_c(\beta)$ в случае антипараллельного переноса имеют тот же самый характер, что и в случае параллельного переноса. Здесь нижний индекс «с» означает критическое значение параметра, соответствующего точке бифуркации.

Таким образом, выявлена достаточно сложная тонкая структура перехода для параллельного и антипараллельного переноса двух клеток с различными вырожденными подбарьерными траекториями, приводящими к биениям, каскадам бифуркаций.

Эффекты нарушения симметрии могут иметь место при сравнительно высоких температурах экстраклеточной матрицы, зависящих от частоты барьера ИМП. Например, для порфиринов критическая температура T_c составляет 200 К. Для раковых клеток она окажется заметно выше (до 310 К).

3. Режимы бифуркаций и биений подвижности раковых клеток в 2D-модели параллельного переноса в экстраклеточном информационном поле с учетом двух типов экстраклеточной матрицы. Рассматриваются особенности 2D-параллельной динамики в экстраклеточном информационном поле (ИМП) с учетом режимов устойчивых бифуркаций и биений двух типов, влияющих на динамику рисков возникновения и формирования раковой опухоли. Как и в предыдущем разделе, рассмотрим подвижность двух раковых клеток, которые осуществляют перенос по

параллельным координатам информационных метаболических путей роста ИМП q_1 и q_2 клеток.

Двумерная поверхность ИМП для случая параллельного клеточного переноса, ортонормированная на ω^2 , задается соотношением (см. рис. 3)

$$U_p(q_1, q_2) = \frac{2\tilde{U}_p(q_1, q_2)}{\omega^2} = (q_1 + a)^2\theta(-q_1) + [-(b^2 - a^2) + (q_1 - b)^2]\theta(q_1) + (q_2 + a^2)\theta(-q_2) + [-(b^2 - a^2) + (q_2 - b)^2]\theta(q_2) - \frac{\alpha^*}{2}(q_1 - q_2)^2, \quad (5)$$

где $\tilde{U}_p(q_1, q_2)$ — безразмерная функция ИМП; параметры a и b потенциала перенормируются во внешнем поле ИМП:

$$a = a_0 - \lambda/\omega_0^2, \quad b = b_0 + \lambda/\omega_0^2,$$

либо перенормируется безразмерный параметр $b^* = b/a$, который слабо нелинейно зависит от напряженности ИМП. Здесь a_0 и b_0 — параметры, конкретизирующие положения минимумов 2D ИМП, определяющего взаимодействие раковых клеток в отсутствие внешнего экстраклеточного поля ИМП; λ — параметр, определяющий напряженность ИМП, связанную с особенностями взаимодействия раковых и стромальных клеток.

Квазиклассическое (инстантонное) действие, которое с экспоненциальной точностью определяет вероятность 2D-параллельного клеточного переноса, рассчитывается по формуле

$$S = 2a(a+b)(\tau_1 + \tau_2)\omega^2 - \frac{1}{\beta}\omega^2(a+b)^2(\tau_1 + \tau_2)^2 - \frac{\omega^4(a+b)^2(\tau_1 - \tau_2)^2}{(\omega^2 - 2\alpha)\beta} - \frac{2\omega^4(a+b)^2}{\beta} \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{\sin^2 \nu_n \tau_1 + \sin^2 \nu_n \tau_2}{\nu_n^2(\nu_n^2 + \omega^2 + \zeta_n)} + \frac{(\sin \nu_n \tau_1 - \sin \nu_n \tau_2)^2}{\nu_n^2(\nu_n^2 + \omega^2 - 2\alpha)} \right]. \quad (6)$$

Здесь использованы следующие обозначения:

$$\varepsilon = \varepsilon^* \omega = (\tau_1 - \tau_2)\omega, \quad \tau = 2\tau^* \omega = (\tau_1 + \tau_2)\omega,$$

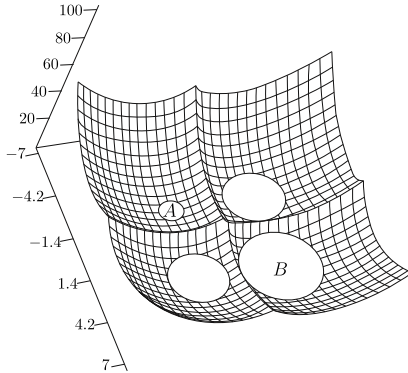


Рис. 3. Асимметричная поверхность ИМП (5) [12] для случая параллельного переноса (подвижности) раковых клеток; A и B обозначают исходное и конечное состояния клеток [Figure 3. The asymmetric surface of the informational metabolic potential (5) [12] for the case of parallel transfer (mobility) of cancer cells; A and B denote the initial and final state of the cells]

$$\beta^* = \beta\omega/2, \quad \alpha^* = 2\alpha/\omega^2, \quad b^* = b/a;$$

τ_1 и τ_2 — центры 2D-инстантона, т. е. моменты мнимого времени проскока параллельно перемещающимися клетками в поле ИМП верхушки потенциального барьера ИМП (точки с нулевой координатой) вдоль соответствующей координаты информационных метаболических путей роста; ζ_n — коэффициенты Фурье при разложении «вязкого ядра» в квазиклассическом уравнении движения, описывающего процесс «диссипации» клетки в экстраклеточной матрице; $\nu_n = 2\pi n/\beta$ — мацубаровские частоты; β — обратная температура экстраклеточной матрицы.

В пределе слабой диссипации, когда взаимодействие с локальными колебательными модами экстраклеточной матрицы предполагается пренебрежимо малым, получим следующие результаты для вероятности 2D-параллельного клеточного переноса. В случае пренебрежения взаимодействием с экстраклеточной матрицей (т.е. при $\zeta_n = 0$) действие (6) как функция параметров ε и τ принимает вид

$$\begin{aligned} S = & \frac{(a+b)^2\omega}{2} \left\{ \frac{4a\tau}{a+b} - \frac{\tau}{a+b} \left(1 + \frac{1}{1-\alpha^*} \right) + \frac{(\tau - |\varepsilon|)\alpha^*}{1-\alpha^*} + \operatorname{cth} \beta^* - \right. \\ & - \operatorname{sh}^{-1} \beta^* \left[\operatorname{ch}(\beta^* - \tau) \operatorname{ch} \varepsilon + \operatorname{ch}(\beta^* - \tau) - \operatorname{ch}(\beta^* - |\varepsilon|) \right] - \\ & - (1 - \alpha^*)^{-3/2} \left(-\operatorname{cth}(\beta\sqrt{1-\alpha^*}) + \operatorname{sh}^{-1}(\beta\sqrt{1-\alpha^*}) \times \right. \\ & \left. \left. \times \left\{ \operatorname{ch}[(\beta^* - \tau)\sqrt{1-\alpha^*}] [\operatorname{ch}(\varepsilon\sqrt{1-\alpha^*}) - 1] + \operatorname{ch}[(\beta^* - |\varepsilon|)\sqrt{1-\alpha^*}] \right\} \right) \right\}. \quad (7) \end{aligned}$$

Как только траектория найдена, уравнения $q_1(\tau_1) = 0$, $q_2(\tau_2) = 0$ могут быть представлены в следующей форме:

$$\begin{aligned} & \operatorname{sh} \varepsilon [\operatorname{ch} \tau \operatorname{cth} \beta^* - \operatorname{sh} \tau - \operatorname{cth} \beta^*] + \\ & + \frac{1}{1-\alpha^*} \operatorname{sh}(\varepsilon\sqrt{1-\alpha^*}) [\operatorname{ch}(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) \operatorname{cth}(\beta^*\sqrt{1-\alpha^*}) - \\ & - \operatorname{sh}(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) + \operatorname{cth}(\beta^*\sqrt{1-\alpha^*})] = 0, \\ & 3 - \frac{4}{1+b^*} - \frac{1}{1-\alpha^*} + \operatorname{ch} \varepsilon [\operatorname{sh} \tau \operatorname{cth} \beta^* - \operatorname{ch} \tau - 1] + \operatorname{sh} \tau \operatorname{cth} \beta^* - \operatorname{ch} \tau + \\ & + \frac{1}{1-\alpha^*} \operatorname{ch}(\varepsilon\sqrt{1-\alpha^*}) [\operatorname{sh}(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) \operatorname{cth}(\beta^*\sqrt{1-\alpha^*}) - \operatorname{ch}(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) + 1] - \\ & - \frac{1}{1-\alpha^*} [\operatorname{sh}(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) \operatorname{cth}(\beta^*\sqrt{1-\alpha^*}) - \operatorname{ch}(\tau\sqrt{1-\alpha^*})] = 0. \end{aligned} \quad (8)$$

Численное решение системы (8) позволяет выявить бифуркацию 2D-клеточных траекторий, т.е. при определенном значении обратной температуры β^* экстраклеточной матрицы либо параметра асимметрии ИМП, связанного с величиной напряженности приложенного поля ИМП $b^* = b/a$, либо коэффициента взаимодействия $\alpha^* = 2\alpha/\omega^2$ (где знак коэффициента взаимодействия раковых клеток α зависит, в частности, от типа и параметров экстраклеточной матрицы). Численный анализ системы (8) позволяет также выявить тонкую структуру перехода в окрестности точки бифуркации, а именно режим биений для параллельного переноса (подвижности) раковых клеток. В итоге вероятность 2D-параллельного клеточного переноса с экспоненциальной точностью определяется как $\Gamma = \exp(-S)$, где S задается выражением (7), с учетом решения системы (8).

Простые аналитические решения уравнений (8) получаются в частном случае [12], когда $\varepsilon = (\tau_1 - \tau_2)\omega = 0$ для любых β и $\alpha < \omega^2/2$:

$$\tau_1 = \tau_2 = \frac{\tau}{2\omega} = \frac{1}{2\omega} \operatorname{arch} \left[\frac{1 - b^*(\lambda)}{1 + b^*(\lambda)} \operatorname{sh} \frac{\beta\omega}{2} \right] + \frac{\beta}{4}.$$

Однако полный их анализ требует громоздких численных вычислений.

При достаточно низких температурах ($\omega\beta \gg 1$) при $1 < b/a < 3$ и

$$\frac{b - a}{2(b + a)} \leq \frac{2\alpha}{\omega^2} < \alpha_c^* \equiv \frac{2(b - a)}{3b - a}$$

мы, наконец, с экспоненциальной точностью получим решение

$$\begin{aligned} \exp(-\tau\sqrt{1 - \alpha^*}) &\simeq \left[3 - \frac{4}{1+b^*} - \frac{1}{1-\alpha^*} \right] (1 - \alpha^*)^{1/(1-\sqrt{1-\alpha^*})} \times \\ &\times \left\{ 1 + (1 - \alpha^*)^{1/(1-\sqrt{1-\alpha^*})} \left[-\frac{1}{1-\alpha^*} + \left(3 - \frac{4}{1+b^*} - \frac{1}{1-\alpha^*} \right) (1 - \sqrt{1 - \alpha^*})^{-1} \right] \right\}^{-1}, \\ \exp(-\varepsilon) &\simeq \left[3 - \frac{4}{1+b^*} - \frac{1}{1-\alpha^*} \right] \exp(\tau\sqrt{1 - \alpha^*}) + \frac{1}{1-\alpha^*}. \end{aligned} \quad (9)$$

Решение (9) справедливо при

$$\beta > \beta_c \equiv \frac{\tau\sqrt{1-\alpha^*}}{\omega}.$$

Согласно предлагаемой модели оценивается пороговая вероятность формирования раковой опухоли, при этом параметрам модели в соответствие могут быть поставлены реальные наблюдаемые в медицинской практике параметры (см. таблицу). При реализации критических значений параметров β_c , α_c^* , λ_c осуществляется переход через точку бифуркации с последующим лавинообразным ростом подвижности раковых клеток с вероятностью 0.7 (70 %).

Полученная зависимость вероятности 2D-параллельного клеточного переноса от напряженности поля ИМП с учетом влияния двух локальных колебательных мод экстраклеточной матрицы позволяет проанализировать режим 2D-клеточных бифуркаций (смена режима переноса (клеточной подвижности) с синхронного на асинхронный), а также биений в окрестности точки бифуркации. Так, на рис. 4 после режима синхронного параллельного клеточного переноса с двумя характерными пиками точка излома отвечает точке бифуркации, а последующие осцилляции — биениям.

Наряду с режимом биений с «провалами» на зависимости вероятности 2D-параллельного клеточного переноса от напряженности поля ИМП (см. рис. 4) при увеличении температуры экстраклеточной матрицы и при частотах колебательных локальных мод, значительно меньших характерных частот двухъямного ИМП, может иметь место режим биений с резонансной структурой (см. рис. 5), связанной с интерференцией различных каналов клеточного переноса.

В следующем разделе будут представлены результаты модели параллельного 2D-клеточного переноса с учетом смены знака взаимодействия клеток в экстраклеточной матрице при изменении условий клеточной конкуренции за источники питания. Также будет проведено сравнение результатов представленного модельного рассмотрения с результатами моделирования других авторов.

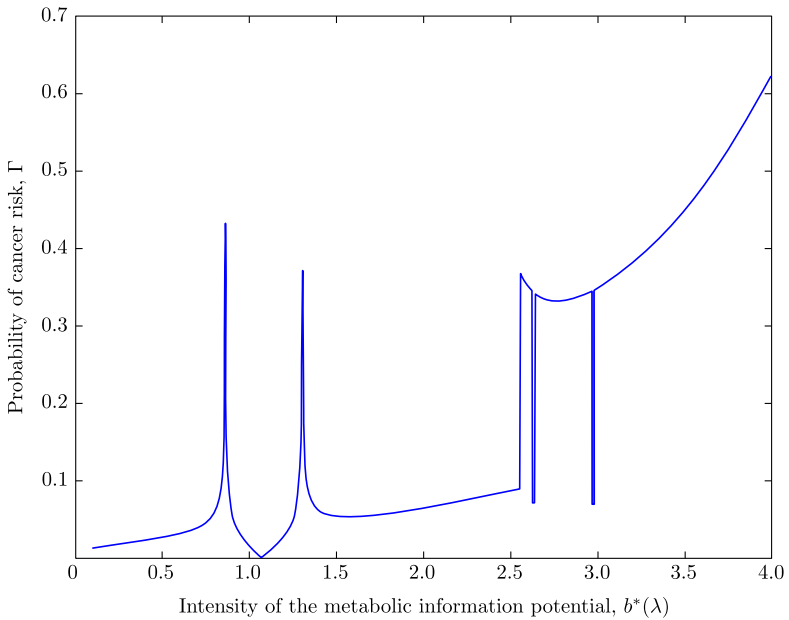


Рис. 4. Зависимость вероятности 2D-параллельного клеточного переноса от напряженности поля ИМП с учетом точки бифуркации и режима биений
 [Figure 4. Dependence of the 2D parallel cell transfer probability on the intensity of the metabolic informational potential taking into account the bifurcation point and the beat mode]

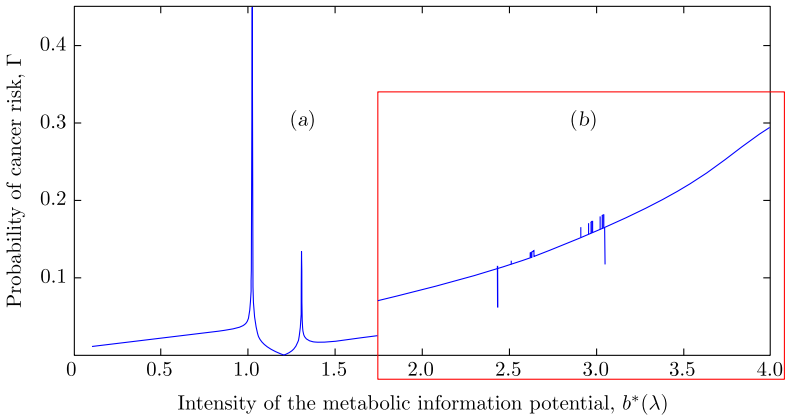


Рис. 5. Режим биений на зависимости вероятности 2D-параллельного клеточного переноса от напряженности поля ИМП: а) резонансы до точки бифуркации; б) резонансы и провалы выше точки бифуркации
 [Figure 5. The beat mode on the 2D parallel cell transfer probability dependence on the intensity of the metabolic information potential: (a) resonances to the bifurcation point; (b) resonances and dips above the bifurcation point]

<i>Факторы рисков формирования раковых опухолей</i>	<i>Теоретические параметры</i>	<i>Теоретическая зависимость</i>
Повышенная субфебрильная температура (выше 37°C)	$\beta_c^* \sim T^{-1}$, $\beta_c^* > 4$	Критическая температура, определяющая точку бифуркации, с последующим лавинообразным ростом подвижности раковых клеток
Уровень каспаз (3, 6, 8), увеличение активности на 25 %	$\alpha_c^* > 0.3$ ($1 > \alpha_c^* > 0$)	Параметр, определяющий интенсивность взаимодействия раковых клеток
Кольпоскопический индекс Рейда (выше 3)	λ_c («напряженность» ИМП), $b^*(\lambda) > 1.5$	Параметр асимметрии метаболического потенциала $b^*(\lambda)$

<i>Cancer Risk Factors</i>	<i>Theoretical Parameters</i>	<i>Theoretical Dependence</i>
Elevated low-grade fever (above 37°C)	$\beta_c^* \sim T^{-1}$, $\beta_c^* > 4$	The critical temperature determining the bifurcation point, with followed by an avalanche-like increase in the motility of cancer cells
Caspase levels (3, 6, 8), increased activity by 25 %	$\alpha_c^* > 0.3$ ($1 > \alpha_c^* > 0$)	Parameter that determines intensity of the cancer cells interaction
Reid's Colposcopic Index (above 3)	λ_c ("intensity" of the metabolic information potential), $b^*(\lambda) > 1.5$	The asymmetry parameter of the metabolic potential, $b^*(\lambda)$

4. Сравнение результатов аналитических моделей 2D-антипараллельной и параллельной динамики (разделы 2 и 3) с результатами моделирования других авторов по рассмотрению хаотической и бифуркационной динамики в системе «опухоль – иммунный кластер – вирус». В рамках модели, рассмотренной в разделе 3, в режиме слабого взаимодействия раковых клеток с экстраклеточной матрицей в левой части кривой зависимости вероятности 2D-параллельного переноса (клеточной подвижности) от напряженности ИМП наблюдается единичный пик (см. рис. 6), отвечающий случаю, когда ИМП при некотором значении параметра напряженности ИМП (λ) становится симметричным. Излом в правой части модельной кривой отвечает устойчивой точке бифуркации при 2D-параллельном переносе в режиме слабой диссипации, или пренебрежении взаимодействием раковых клеток с экстраклеточной матрицей.

Ниже представлены (рис. 7) результаты моделирования параллельного 2D-клеточного переноса с учетом смены знака взаимодействия клеток в экстраклеточной матрице при изменении условий клеточной конкуренции за источники питания. Рассмотрен режим двойной бифуркации (на модельной кривой обозначены стрелками 1).

На рис. 8 представлены эффекты биений в окрестностях точек двойной бифуркации в случае смены знака взаимодействия клеток в экстраклеточной матрице (обозначены стрелками 2).

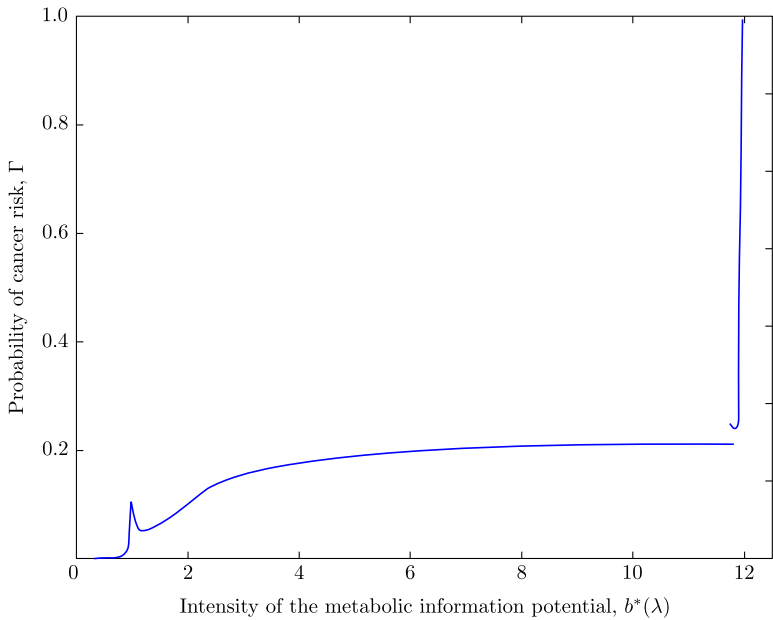


Рис. 6. Зависимость вероятности 2D-параллельного переноса (клеточной подвижности) от напряженности ИМП в пределе слабого взаимодействия раковых клеток с экстраклеточной матрицей

[Figure 6. The 2D parallel transfer (cell motility) probability dependence on the intensity of the metabolic information potential in the limit of weak interaction of cancer cells with the extracellular matrix]

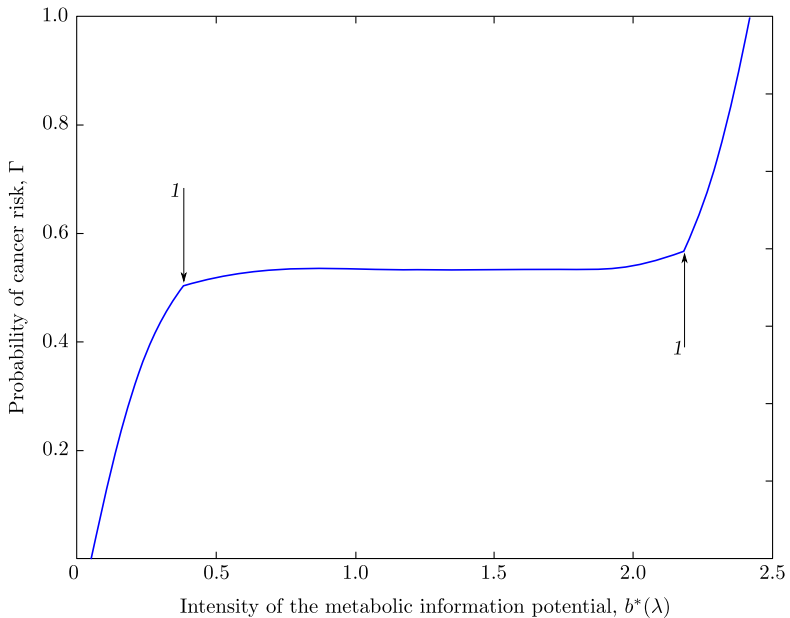


Рис. 7. Режим двойной бифуркации (на модельной кривой точки бифуркаций обозначены стрелками I) на зависимости вероятности параллельного 2D-клеточного переноса с учетом смены знака взаимодействия клеток в экстраклеточной матрице

[Figure 7. Double bifurcation mode (bifurcation points on the model curve are indicated by arrows I) on the parallel 2D cell transfer probability dependence taking into account change in the sign of cell interaction in the extracellular matrix]

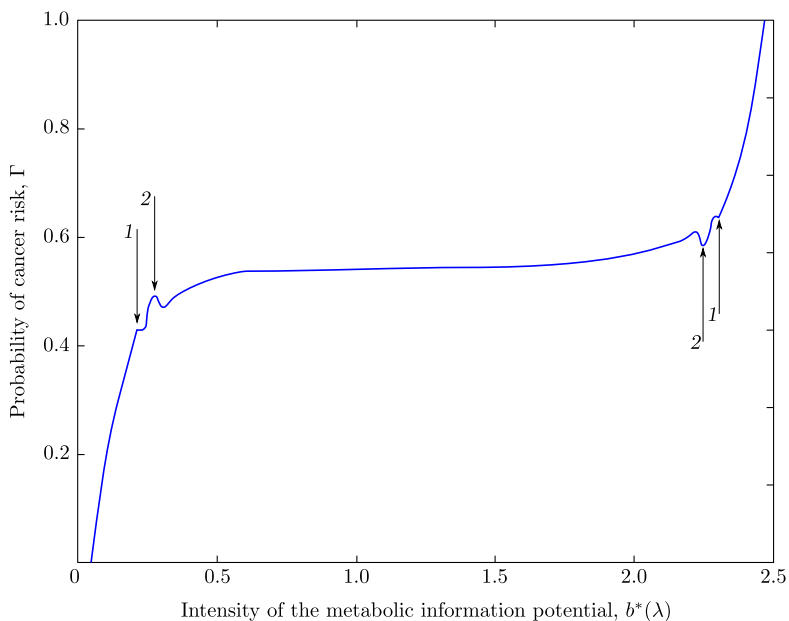


Рис. 8. Режимы биений (обозначены стрелками 2) на фоне двойной бифуркации (на модельной кривой точки бифуркаций обозначены стрелками 1) на зависимости вероятности параллельного 2D-клеточного переноса с учетом смены знака взаимодействия клеток в экстраклеточной матрице

[Figure 8. The beat modes (indicated by arrows 2) on the background of double bifurcation (on the model curve, the bifurcation points are indicated by arrows 1) on the parallel 2D cell transfer probability dependence taking into account change in the sign of cell interaction in the extracellular matrix]

В пределе сильного взаимодействия раковых клеток с экстраклеточной матрицей (раздел 3) с учетом влияния на их подвижность двух локальных колебательных мод экстраклеточной матрицы получим модельную зависимость вероятности 2D-параллельного клеточного переноса с учетом режима бифуркации и биений, представленную на рис. 4 и 5. Правый фрагмент этой модельной зависимости (правее точки бифуркации) частично напоминает результат моделирования временной динамики плотности раковой опухоли с учетом режима бифуркаций (см. рис. 9 и 10 в сравнении с результатами работы [2]).

Хаотизация клеточной подвижности, представленная в работе [2], напоминает режим антипараллельной подвижности раковых клеток в пределе слабой диссипации, представленной в разделе 2.

Заключение. Теоретически исследован эффект неустойчивого излома в температурной зависимости антипараллельной динамики двух раковых клеток в 2D-информационном метаболитическом потенциале. Показано, что эффект нарушения симметрии оказывается устойчивым для параллельного и неустойчивым для антипараллельного переноса. Выявлена сложная тонкая структура в бифуркационной области, обусловленная флуктуациями (биениями) для параллельного двумерного переноса раковых клеток. Для случая антипараллельного переноса в бифуркационной области становится существенным вклад 4, 6, 12 и т.д. пар траекторий, что напоминает один из режимов перехода к хаосу. Дополнительно исследовано взаимодействие пары

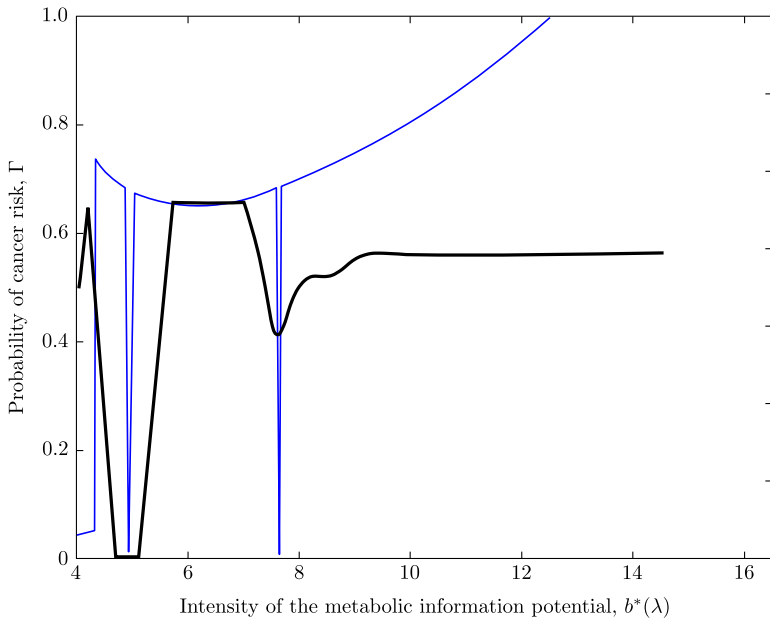


Рис. 9. Сравнение полевой зависимости вероятности 2D-параллельного клеточного переноса с учетом режима бифуркации и биений в случае более сильного взаимодействия раковых клеток с экстраклеточной матрицей с учетом влияния на их подвижность двух локальных колебательных мод экстраклеточной матрицы (синяя верхняя кривая, см. также рис. 4) с результатом моделирования временной динамики плотности раковой опухоли с учетом режима бифуркаций (черная нижняя кривая) [2]

[Figure 9. Comparison of the 2D parallel cell transfer probability field dependence taking into account the bifurcation and beating regimes in the case of a stronger interaction of cancer cells with the extracellular matrix taking into account the effect of two local vibrational modes of the extracellular matrix on their mobility (blue upper curve, see also Fig. 4) with the result modeling the temporal dynamics of the cancerous tumor density taking into account the bifurcation regime (black lower curve) [2]

клеток с колебательными модами экстраклеточной матрицы. Такое взаимодействие значительно и различным образом модифицирует процессы антипараллельного и параллельного двумерного переноса раковых клеток. Взаимодействие с экстраклеточной матрицей не меняет динамики центра масс пары раковых клеток для случая антипараллельного переноса, но вносит существенный вклад в динамику для случая параллельного переноса. Определена граница диапазона температур экстраклеточной матрицы, начиная с которой реализуются устойчивые двумерные синхронные корреляции всех рассмотренных типов. Найдено, что переход от синхронного к асинхронному режиму 2D-антипараллельного переноса раковых клеток в экстраклеточной матрице в условиях 2D-информационного метаболического потенциала напоминает фазовый переход второго рода.

Показано, что на риски возникновения и формирования раковой опухоли существенное влияние оказывает взаимодействие с экстраклеточной матрицей, т.е. реализуется предел сильной диссипации, что совпадает с выводом работ [1, 11]. В рамках проведенного моделирования установлено, что взаимодействие раковых и стромальных клеток, существенно перенормирующее ИМП и способное менять знак взаимодействия раковых клеток между собой, при определенном критическом значении величины этого взаимодействия приводит к режиму бифуркаций подвижности раковых клеток и, как след-

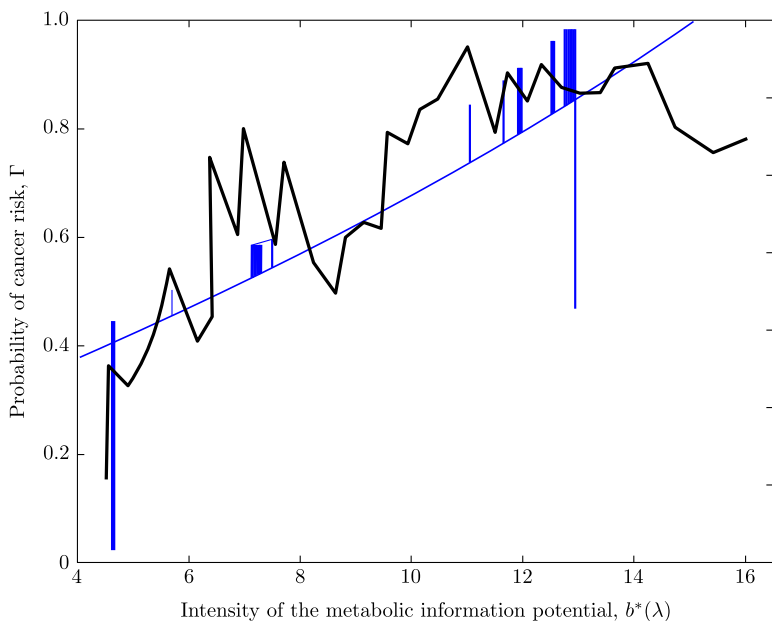


Рис. 10. Сравнение режима биений на зависимости вероятности 2D-параллельного клеточного переноса от напряженности поля ИМП (рис. 5) с модельной кривой динамики роста раковой опухоли по результатам работы [2]

[Figure 10. Comparison of the beat mode regime on the 2D parallel cell transfer probability dependence from the intensity of the metabolic information potential (Fig. 5) with the model curve of the cancer tumor growth dynamics according to the results of [2]

ствие, к лавинообразному росту раковой опухоли. Показано, что параметры ИМП и характеристики экстраклеточной матрицы (в том числе физические, что соответствует выводам работы [1]) в значительной степени определяют как риски возникновения, так и характерную динамику роста раковой опухоли.

В результате проведенных количественных оценок в рамках предложенной теоретической модели сформулирован способ оценки рисков развития злокачественных новообразований, в котором в качестве факторов риска предложено выделять субфебрильную температуру, уровень каспаз, кольпоскопический индекс Рейда, порог вероятности формирования злокачественных новообразований. Рассчитана вероятность подвижности взаимодействующих раковых клеток в экстраклеточной матрице в информационном метаболическом потенциале, зависящим от параметров, связанных с определяемыми факторами риска, при значениях которых (кольпоскопический индекс Рейда от 3 и более; уровень активности каспаз от 25 % и более; субфебрильная температура выше 37°C; порог вероятности формирования злокачественных новообразований более 70 %; параметр взаимодействия раковых клеток между собой от 0.3 и более) может быть диагностирован ускоренный рост злокачественных новообразований.

Конкурирующие интересы. Заявляем, что в отношении авторства и публикации этой статьи конфликта интересов не имеем.

Авторский вклад и ответственность. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Финансирование. Это исследование не получило специального финансирования.

Библиографический список

1. Muir A., Danai L. V., Vander Heiden M. G. Microenvironmental regulation of cancer cell metabolism: implications for experimental design and translational studies // *Disease Models & Mechanisms*, 2018. vol. 11, no. 8, dmm035758. doi: [10.1242/dmm.035758](https://doi.org/10.1242/dmm.035758).
2. Eftimie R., Macnamara C. K., Dushoff J., Bramson J. L., Earn D.J.D. Bifurcations and chaotic dynamics in a tumour-immune-virus system // *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2016. vol. 11, no. 5. pp. 65–85. doi: [10.1051/mmnp/201611505](https://doi.org/10.1051/mmnp/201611505).
3. Al-Mahdi A. M., Khirallah M. Q. Bifurcation analysis of a model of cancer // *Eur. Sci. J.*, 2016. vol. 12, no. 3. pp. 67–83. doi: [10.19044/esj.2016.v12n3p67](https://doi.org/10.19044/esj.2016.v12n3p67).
4. Fadaka A., Ajiboye B., Ojo O. et al. Biology of glucose metabolism in cancer cells // *J. Oncology Sci.*, 2017. vol. 3, no. 2. pp. 45–51. doi: [10.1016/j.jons.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jons.2017.06.002).
5. Колобов А. В., Анашкина А. А., Губернов В. В., Полежаев А. А. Математическая модель роста опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации // *Компьютерные исследования и моделирование*, 2009. Т. 1, № 4. С. 415–422. doi: [10.20537/2076-7633-2009-1-4-415-422](https://doi.org/10.20537/2076-7633-2009-1-4-415-422).
6. Жукова И. В., Колпак Е. П. Математические модели злокачественной опухоли // *Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 10. Прикл. матем. Информ. Проц. упр.*, 2014. № 3. С. 5–18.
7. Kolobov A. V., Gubernov V. V., Polezhaev A. A. Autowaves in the model of infiltrative tumour growth with migration-proliferation dichotomy // *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2011. vol. 6, no. 7. pp. 27–38. doi: [10.1051/mmnp/20116703](https://doi.org/10.1051/mmnp/20116703).
8. Altrock P. M., Liu L. L., Michor F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models // *Nature Reviews Cancer*, 2015. vol. 15, no. 12. pp. 730–745. doi: [10.1038/nrc4029](https://doi.org/10.1038/nrc4029).
9. Кучумов А. Г. Математическое моделирование и биомеханический подход к описанию развития, диагностики и лечения онкологических заболеваний // *Российский журнал биомеханики*, 2010. Т. 14, № 4. С. 42–69.
10. Anastasiou D. Tumour microenvironment factors shaping the cancer metabolism landscape // *British Journal of Cancer*, 2017. vol. 116, no. 3. pp. 277–286. doi: [10.1038/bjc.2016.412](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.412).
11. Borouhs L. K., DeBerardinis R. J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth // *Nature Cell Biology*, 2015. vol. 17, no. 4. pp. 351–359. doi: [10.1038/ncb3124](https://doi.org/10.1038/ncb3124).
12. Aringazin A. K., Dahnovsky Y., Krevchik V. D., Semenov M. B., Ovchinnikov A. A., Yamamoto K. Two-dimensional tunnel correlations with dissipation // *Phys. Rev. B*, 2003. vol. 68, 155426, arXiv: [cond-mat/0212623](https://arxiv.org/abs/cond-mat/0212623) [cond-mat.mes-hall]. doi: [10.1103/PhysRevB.68.155426](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.68.155426); Aringazin A. K., Dahnovsky Yu., Krevchik V. D., Semenov M. B., Veremyev V. A., Ovchinnikov A. A., Yamamoto K. Two-dimensional tunnel correlations with dissipation // *Nadronic Journal*, 2004. vol. 27, no. 2. pp. 115–150; русск. перевод: Арынгазин А. К., Веремьев В. А., Дахновский Ю. И., Кревчик В. Д., Овчинников А. А., Семенов М. Б., Ямамото К. Двумерные туннельные корреляции с диссипацией / *Управляемое диссипативное туннелирование. Туннельный транспорт в низкоразмерных системах*; ред. Э. Д. Леггет. М.: Физматлит, 2011. С. 262–287, https://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_491815.

MSC: 37N25, 92C17, 37H20


Modeling of the extracellular information field influence in dynamics of the formation and development risks of a cancer tumor

*O. I. Artemova, V. D. Krevchik, M. B. Semenov*Penza State University,
40, Krasnaya str., Penza, 440026, Russian Federation.

Abstract

The dynamic nonlinear 2D model of the extracellular information field influence in the dynamics of risks of the cancer tumor formation and development has been considered. Physical properties of the extracellular matrix, availability of nutrients, oxygen concentration, pH of the extracellular matrix, interaction with stromal cells, and etc. are considered as the main external parameters forming the informational metabolic potential. Within the framework of the constructed 2D analytical model, it has been shown that microinteraction through the extracellular matrix of emerging cancer cells through a dynamic informational metabolic profile significantly influences the risk dynamics of the formation and development of a cancer tumor. It is shown that, depending on the structure of the 2D informational metabolic profile, a number of characteristic nonlinear features such as 2D bifurcations, beats, chaos, imposed on integral dynamic curves resembling by the Gompertz function, describing the probable risks of the formation and development of a cancerous tumor, are appeared. A comparison of the results of our analytical model under consideration with the results of the modeling of other authors on the consideration of chaotic and bifurcation dynamics in the “tumor–immune cluster–virus” system has been made. As a result of the quantitative estimations carried out within framework of the proposed theoretical model, we can formulate a method for assessing the risks of developing malignant neoplasms, characterized in that subfebrile temperature,


Research Article

 The content is published under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Please cite this article in press as:

Artemova O. I., Krevchik V. D., Semenov M. B. Modeling of the extracellular information field influence in dynamics of the formation and development risks of a cancer tumor, *Vestn. Samar. Gos. Tekhn. Univ., Ser. Fiz.-Mat. Nauki* [J. Samara State Tech. Univ., Ser. Phys. Math. Sci.], 2019, vol. 23, no. 4, pp. 705–723. doi: [10.14498/vsgtu1701](https://doi.org/10.14498/vsgtu1701) (In Russian).

Authors' Details:

Olga I. Artemova  <https://orcid.org/0000-0003-4555-2792>

Assistant; Dept. of Obstetrics and Gynecology; Medical Institute;
e-mail: Artyomovaolg@gmail.com

Vladimir D. Krevchik  <https://orcid.org/0000-0002-3522-8326>

Honoured Scientists of the Russian Federation; Dr. Phys. & Math. Sci., Professor; Dean; Faculty of Instrument Engineering, Information Technology and Electronics; Polytechnical Institute;
e-mail: physics@pnzgu.ru

Mikhail B. Semenov  <https://orcid.org/0000-0003-4348-0000>

Dr. Phys. & Math. Sci., Professor; Head of the Physics Dept.; Faculty of Instrument Engineering, Information Technology and Electronics; Polytechnical Institute;
e-mail: Misha29.02.1@gmail.com

caspase level, colposcopic Raid index, which determine the threshold for the formation of malignant neoplasms, and identified as the risk factors.

Keywords: extracellular information field, bifurcation and chaotic dynamics, models of the formation and development of a cancer tumor.

Received: 8th May, 2019 / Revised: 5th November, 2019 /

Accepted: 11th November, 2019 / First online: 5th December, 2019

Competing interests. We declare that we have no competing interests.

Authors' contributions and responsibilities. Each author has participated in the article concept development and in the manuscript writing. The authors are absolutely responsible for submitting the final manuscript in print. Each author has approved the final version of manuscript.

Funding. This research did not funded by a specific project grant.

References

1. Muir A., Danai L. V., Vander Heiden M. G. Microenvironmental regulation of cancer cell metabolism: implications for experimental design and translational studies, *Disease Models & Mechanisms*, 2018, vol. 11, no. 8, dmm035758. doi: [10.1242/dmm.035758](https://doi.org/10.1242/dmm.035758).
2. Eftimie R., Macnamara C. K., Dushoff J., Bramson J. L., Earn D.J.D. Bifurcations and chaotic dynamics in a tumour-immune-virus system, *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2016, vol. 11, no. 5, pp. 65–85. doi: [10.1051/mmnp/201611505](https://doi.org/10.1051/mmnp/201611505).
3. Al-Mahdi A. M., Khirallah M. Q. Bifurcation analysis of a model of cancer, *Eur. Sci. J.*, 2016, vol. 12, no. 3, pp. 67–83. doi: [10.19044/esj.2016.v12n3p67](https://doi.org/10.19044/esj.2016.v12n3p67).
4. Fadaka A., Ajiboye B., Ojo O. et al. Biology of glucose metabolism in cancer cells, *J. Oncology Sci.*, 2017, vol. 3, no. 2, pp. 45–51. doi: [10.1016/j.jons.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jons.2017.06.002).
5. Kolobov A. V., Anashkina A. A., Gubernov V. V., Polezhaev A. A. Mathematical model of tumor growth with migration and proliferation dichotomy, *Computer Research and Modeling*, 2009, vol. 1, no. 4, pp. 415–422 (In Russian). doi: [10.20537/2076-7633-2009-1-4-415-422](https://doi.org/10.20537/2076-7633-2009-1-4-415-422).
6. Zhukova I. V., Kolpak E. P. Mathematical models of malignant tumour, *Vestnik S.-Petersburg Univ. Ser. 10. Prikl. Mat. Inform. Prots. Upr.*, 2014, no. 3, pp. 5–18 (In Russian).
7. Kolobov A. V., Gubernov V. V., Polezhaev A. A. Autowaves in the model of infiltrative tumour growth with migration-proliferation dichotomy, *Math. Model. Nat. Phenom.*, 2011, vol. 6, no. 7, pp. 27–38. doi: [10.1051/mmnp/20116703](https://doi.org/10.1051/mmnp/20116703).
8. Altrock P. M., Liu L. L., Michor F. The mathematics of cancer: integrating quantitative models, *Nature Reviews Cancer*, 2015, vol. 15, no. 12, pp. 730–745. doi: [10.1038/nrc4029](https://doi.org/10.1038/nrc4029).
9. Kuchumov A. G. Mathematical modelling and biomechanical approach to describe the development, the diagnostics, and the treatment of oncological diseases, *Russian Journal of Biomechanics*, 2010, vol. 14, no. 4, pp. 42–69 (In Russian).
10. Anastasiou D. Tumour microenvironment factors shaping the cancer metabolism landscape, *British Journal of Cancer*, 2017, vol. 116, no. 3, pp. 277–286. doi: [10.1038/bjc.2016.412](https://doi.org/10.1038/bjc.2016.412).
11. Boroughs L. K., DeBerardinis R. J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth, *Nature Cell Biology*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 351–359. doi: [10.1038/ncb3124](https://doi.org/10.1038/ncb3124).
12. Aringazin A. K., Dahnovsky Y., Krevchik V. D., Semenov M. B., Ovchinnikov A. A., Yamamoto K. Two-dimensional tunnel correlations with dissipation, *Phys. Rev. B*, 2003, vol. 68, 155426, arXiv: [cond-mat/0212623](https://arxiv.org/abs/cond-mat/0212623) [cond-mat.mes-hall]. doi: [10.1103/PhysRevB.68.155426](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.68.155426); Aringazin A. K., Dahnovsky Yu., Krevchik V. D., Semenov M. B., Veremyev V. A., Ovchinnikov A. A., Yamamoto K. Two-dimensional tunnel correlations with dissipation, *Hadronic Journal*, 2004, vol. 27, no. 2, pp. 115–150.