



Нелинейная двумерная динамика взаимодействующих раковых клеток в условиях экстраклеточного поля

О. И. Артемова, В. Д. Кревчик, М. Б. Семенов

Пензенский государственный университет
Россия, 440026 Пенза, ул. Красная, 40

E-mail: artyomovaolg@gmail.com, physics@pnzgu.ru, Misha29.02.1@gmail.com

Автор для переписки Михаил Борисович Семенов, Misha29.02.1@gmail.com

Поступила в редакцию 21.10.2019, принята к публикации 6.12.2019, опубликована 26.02.2020

Цель настоящей работы – теоретически исследовать влияние экстраклеточного поля на антипараллельную и параллельную подвижность взаимодействующих раковых клеток в зависимости от внешних параметров экстраклеточной матрицы и параметров профиля метаболического потенциала в динамике рисков формирования и развития раковой опухоли. **Методы.** В данной работе используется метод квазиклассического инстантонного приближения (разреженного «газа» пар «инстантон – антиинстантон») для рассмотрения подвижности взаимодействующих раковых клеток в модельном 2D осцилляционном потенциале в условиях внешнего экстраклеточного поля. **Результаты.** В рамках построенной аналитической 2D-модели показано, что микровзаимодействие через экстраклеточную матрицу возникающих раковых клеток посредством динамического метаболического профиля существенно влияет на динамику рисков формирования и развития раковой опухоли. Показано, что в зависимости от структуры 2D метаболического профиля возникает ряд характерных нелинейных особенностей типа 2D бифуркаций, биений, хаотизации, накладываемых на интегральные динамические кривые, напоминающие по виду функцию Гомпертца, описывающие вероятные риски формирования и развития раковой опухоли. **Заключение.** Теоретически исследован эффект неустойчивого излома в температурной зависимости антипараллельной динамики двух раковых клеток в 2D метаболическом 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 клеток с колебательными модами экстраклеточной матрицы. Такое взаимодействие значительно и различным образом модифицирует процессы антипараллельного и параллельного двумерного переноса раковых клеток.

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

Образец цитирования: Артемова О.И., Кревчик В.Д., Семенов М.Б. Нелинейная двумерная динамика взаимодействующих раковых клеток в условиях экстраклеточного поля // Известия вузов. ПНД. 2020. Т. 28, № 1. С. 29–45. <https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-1-29-45>

Статья опубликована на условиях лицензии *Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)*.

Финансовая поддержка. Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки РФ, грант 3.6321.2017/8.9 и 2019-0940 (0748-2020-0012).

Nonlinear two-dimensional dynamics of interacting cancer cells under extracellular field conditions

O. I. Artemova, V. D. Krevchick, M. B. Semenov

Penza State University

40, Krasnaya str., Penza 440026, Russia

E-mail: artyomovaolg@gmail.com, physics@pnzgu.ru, Misha29.02.1@gmail.com

Correspondence should be addressed to Mikhail B. Semenov, Misha29.02.1@gmail.com

Received 21.10.2019, accepted 6.12.2019, published 26.02.2020

Purpose of this work is to theoretically investigate the effect of extracellular field on antiparallel and parallel transfer of interacting cancer cells depending on external parameters of extracellular matrix and parameters of metabolic potential profile in the dynamics of cancer tumor formation and development risks. **Methods.** In this paper, we use the quasi-classical instanton approximation method (or method of the rarefied «gas» of the instanton – antiinstanton pairs) to consider the mobility of interacting cancer cells in the 2D oscillator potential model under conditions of an external extracellular field. **Results.** Within framework of the proposed analytical 2D-model, it has been shown that microinteraction in the extracellular matrix of emerging cancer cells through the dynamic metabolic profile significantly affects the dynamics of the formation risks and development of a cancer tumor. It is shown that, depending on the structure of the 2D metabolic profile, a number of characteristic nonlinear features arise, such as 2D bifurcations, beats, randomization superimposed on integral dynamic curves resembling in appearance of the Gompertz function that describe probable risks of the formation and development of a cancerous tumor. **Conclusion.** Effect of an unstable break in the temperature dependence of the antiparallel dynamics of two cancer cells in a 2D metabolic potential has been theoretically investigated. It is shown that effect of the symmetry breaking is stable for parallel and unstable for antiparallel transfer. A complex fine structure was revealed in the bifurcation region due to fluctuations (beats) for parallel two-dimensional transfer of cancer cells. For the case of antiparallel transfer in the bifurcation region, the contribution of 4, 6, 12, etc. pairs of trajectories becomes significant, which resembles one of the possible regimes of transition to chaos. Additionally, the interaction of a pair of cells with the vibrational modes of the extracellular matrix has been investigated. Such interaction modifies significantly and differently the processes of antiparallel and parallel two-dimensional transfers of cancer cells.

Key words: extracellular field, metabolic potential, bifurcation and chaotic dynamics, models of the formation and development of a cancer tumor.

Reference: Artemova O.I., Krevchik V.D., Semenov M.B. Nonlinear two-dimensional dynamics of interacting cancer cells under extracellular field conditions. *Izvestiya VUZ. Applied Nonlinear Dynamics*, 2020, vol. 28, no. 1, pp. 29–45. <https://doi.org/10.18500/0869-6632-2020-28-1-29-45>

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0).

Acknowledgements. This work has been performed as part of the state task of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, grant 3.6321.2017/8.9 and 2019-0940 (0748-2020-0012).

Введение

В настоящее время публикуется достаточно много работ, утверждающих, что рак является «метаболическим» заболеванием («metabolic disease») [1–15]. В одной из недавних, активно цитируемых статей исследователей школы медицины из Йельского университета [15] говорится, что «пусковые механизмы» раковых метаболических изменений остаются на сегодняшний день неясными, и предлагаются различные модели для их объяснения. В частности, эти механизмы могут носить стохастический характер. При этом «стохастичность» метаболизма может проявляться как внутри раковых клеток, так и при их взаимодействии с «экстраклеточной матрицей» («extracellular matrix») [1, 15] при реализации различных «метаболических сигнальных путей» («metabolic signaling pathways») мобильности раковых клеток. Сотрудники института рака Бостона совместно с исследователями-физиками Массачусетского технологического института недавно выполнили интересные исследования [1], показывающие, что метаболизм раковых

клеток обусловлен не только внутриклеточными онкогенными мутациями, но что на него существенное влияние оказывают различные физические факторы микроокружения раковых клеток или различные физические свойства «экстраклеточной матрицы». В частности, в выращиваемых искусственно 2D- и 3D-культурах раковых клеток исследовалась с помощью изотопов-маркеров клеточная подвижность как реакция на наличие питательных веществ, локальные изменения в экстраклеточной матрице, изменения температуры и др. Проводилось качественное сравнение с клеточной подвижностью при развитии опухолей в организме мышей. Сделан вывод о существенном влиянии упомянутых физических факторов на метаболизм раковых клеток и клеточную подвижность [1]. Эти исследования вдохновили нас на попытку использования нелинейной микромоделли, описывающей подвижность взаимодействующих частиц в матрице-термостате, показавшей свою работоспособность при теоретическом исследовании температурной химической кинетики в 2D-соединениях типа порфиринов [16]. Хорошо известно, что гем, один из представителей порфиринов, является простетической (небелковой) группой гемоглобина, а некоторые производные порфирина вызывают большой интерес с точки зрения терапии онкологических заболеваний. (Так, димегин, обладая высоким сродством к раковым клеткам, избирательно фотосенсибилизирует их. Благодаря этому последующее воздействие лазерного излучения приводит к редукции опухолевой ткани.) Взаимодействие заряженных частиц (протонов) в порфиринах описывается поверхностью потенциальной энергии (ППЭ), напоминающей 2D осцилляторный потенциал, используемый и в нашей нелинейной динамической модели.

Таким образом, объектом исследования нашей нелинейной 2D-модели является подвижность взаимодействующих раковых клеток без учета их внутренней структуры. А предметом исследования является учет влияния внешних физических факторов типа температуры и локальных параметров экстраклеточной матрицы на эту подвижность. Аналогом ППЭ в нашей модели выступает «метаболический потенциал» (МП).

В разделе 1 статьи приводится описание нелинейной динамической 2D-модели с использованием осцилляторного «метаболического потенциала» с учетом параметров экстраклеточной матрицы. В разделе 2 рассматривается хаотизация подвижности раковых клеток в 2D-модели антипараллельного переноса в «метаболическом потенциале». В разделе 3 теоретически исследованы режимы бифуркаций и биений подвижности раковых клеток в 2D-модели параллельного переноса в МП с учетом двух типов экстраклеточной матрицы. Также сопоставляются факторы риска формирования раковых опухолей с теоретическими параметрами модели. В разделе 4 проводится сравнение полученных результатов аналитических 2D-моделей антипараллельной и параллельной динамики с результатами моделирования других авторов по рассмотрению хаотической и бифуркационной динамики в системе «опухоль – иммунный кластер – вирус».

1. Описание модели

При построении динамической нелинейной 2D-модели влияния экстраклеточного поля в динамике рисков формирования и развития раковой опухоли вводится понятие параллельных и антипараллельных координат метаболических путей роста [1, 14]. Аналитически вводится 2D-потенциал экстраклеточного 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 метаболического потенциала [1], связанных с наличием клеточных пищевых ресурсов и т.д. В качестве одного из существенных внешних параметров, влияющих на динамику топологии 2D-потенциала экстраклеточного 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 поле рассматриваются два типа экстраклеточной матрицы, различающиеся 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 поле

Рассматриваются особенности 2D антипараллельной динамики подвижности раковых клеток в экстраклеточном поле (МП) 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 [16]. Далее определяется критическая температура T_c , соответствующая бифуркации подбарьерной траектории. Также исследуется эффект влияния локальной моды экстраклеточной матрицы-термостата на вероятность двумерного переноса в МП. При определенных значениях параметров оказывается важным вырождение траекторий антипараллельного переноса. Таким образом, следует учитывать эффект каскада бифуркаций, то есть появления 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 МП.

Рассмотрим две клетки, которые осуществляют перенос по метаболическим путям роста в независимых двухъямных потенциалах $U(q_1)$ и $U(q_2)$, представляемых как

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

где сумма $a + b$ определяет длину связи в соответствующем фрагменте экстраклеточной матрицы, $\Delta I = (1/2)\omega^2(b^2 - a^2)$ является смещением (параметром асимметрии метаболического потенциала), $\theta(q_i)$ – ступенчатая функция, ω – частота. Масса клетки входит в определение (формально мы полагаем массу равной 1). Взаимодействие между двумя клетками рассматривается в диполь–дипольном приближении

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

где α – положительная константа, $\alpha^* = (2\alpha)/\omega^2$ является безразмерным параметром, $\alpha^* < 1$; q_1 и q_2 – координаты метаболических путей роста клеток.

Для антипараллельного переноса двумерная поверхность метаболического потенциала с учетом взаимодействия клеток может быть определена как

$$U_a(q_1, q_2) = \frac{2\tilde{U}_a(q_1, q_2)}{\omega^2} = (q_1 + a)^2\theta(-q_1) + [-(b^2 - a^2) + (q_1 - b)^2]\theta(q_1) + (q_2 - a)^2\theta(q_2) + [-(b^2 - a^2) + (q_2 + b)^2]\theta(-q_2) - \frac{\alpha^*}{2}(q_1 - q_2)^2. \quad (3)$$

Потенциал (3) изображен на рис. 1.

При антипараллельном переносе двух клеток (формула (3) для поверхности метаболического потенциала) инстантонное действие, которое зависит от двух параметров ε и τ (определяющих моменты времени прохождения клетками вершин МП по параллельным координатам метаболических путей роста), для $\xi_n = 0$ (пренебрегая взаимодействием с экстраклеточной матрицей) вычисляется с помощью выражения

$$S = -\frac{\omega\tau(b^2 - a^2)}{1 - \tilde{\alpha}^*} - \frac{\omega(a + b)^2}{2} \left\{ |\varepsilon| \left(1 - \frac{1}{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) + \frac{\sinh(|\varepsilon|\sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*})}{(1 - \tilde{\alpha}^*)^{3/2}} - \sinh|\varepsilon| + \frac{\cosh(\varepsilon\sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} + 1)}{(1 - \tilde{\alpha}^*)^{3/2}} \times \left[\sinh(\beta^*\sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*}) \right]^{-1} \left[\cosh((\beta^* - \tau)\sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*}) - \cosh(\sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*}) \right] + \frac{\cosh\varepsilon - 1}{\sinh\beta^*} [\cosh(\beta^* - \tau) + \cosh\beta^*] \right\}. \quad (4)$$

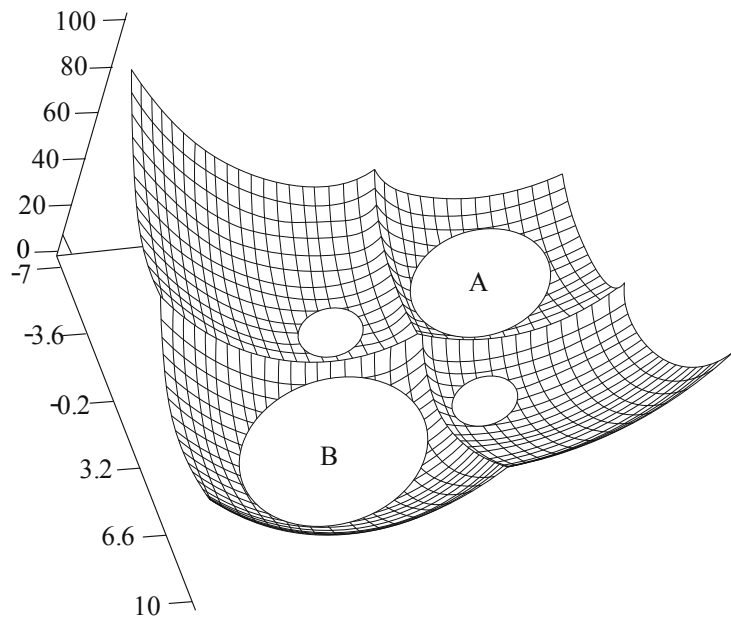


Рис. 1. Асимметричная поверхность метаболического потенциала (3) для случая антипараллельного клеточного переноса: $\alpha = 2$, $b = 2.3$, $\tilde{\alpha}^* = 0.1$; А и В обозначают исходное и конечное состояния взаимодействующих клеток

Fig. 1. Asymmetric surface of metabolic potential (3) for the case of antiparallel transfer: $\alpha = 2$, $b = 2.3$, $\tilde{\alpha}^* = 0.1$; А and В denote the initial and final state of interacting cells

Параметры ε и τ найдем из следующей системы уравнений:

$$\begin{aligned}
& -\sinh \varepsilon [\coth \beta^* + \cosh \tau \coth \beta^* - \sinh \tau] + \frac{1}{1 - \tilde{\alpha}^*} \sinh \left(\varepsilon \sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) \left[\coth \left(\beta^* \sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) - \right. \\
& \quad \left. - \cosh \left(\tau \sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) \coth \left(\beta^* \sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) + \sinh \left(\tau \sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) \right] = 0, \\
& -1 - \frac{4}{(1 + b^*)(1 - \tilde{\alpha}^*)} + \frac{1}{1 - \tilde{\alpha}^*} + (\cosh \varepsilon - 1)(\sinh \tau \coth \beta^* - \cosh \tau) + \cosh \varepsilon + \frac{1}{1 - \tilde{\alpha}^*} \times \\
& \quad \times \left\{ \left[\cosh \left(\varepsilon \sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) + 1 \right] \left[\sinh \left(\tau \sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) \coth \left(\beta^* \sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) - \cosh \left(\tau \sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) \right] - \right. \\
& \quad \left. - \cosh \left(\varepsilon \sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*} \right) \right\} = 0. \quad (5)
\end{aligned}$$

Для $\omega\beta \gg 1$ (предел сравнительно низких температур экстраклеточной матрицы), решение системы уравнений (5) может быть найдено с использованием теории возмущений (для малых параметров ε) при заданных величинах параметров асимметрии МП $(b - a)/(b + a)$ и $\tilde{\alpha}^*$. Для $\varepsilon = 0$ действие (4) примет вид

$$\begin{aligned}
S = & \frac{\omega(b^2 - a^2)}{(1 - \tilde{\alpha}^*)^{3/2}} \operatorname{Arccosh} \left[\frac{b - a}{b + a} \frac{\sinh \frac{\omega\beta\sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*}}{2}}{2} \right] - \frac{\omega^2\beta(a + b)^2}{2(1 - \tilde{\alpha}^2)} + \frac{\omega(b + a)^2}{(1 - \tilde{\alpha}^*)^{3/2}} \times \\
& \times \left[\coth \frac{\omega\beta\sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*}}{2} - \left(\sinh^{-2} \frac{\omega\beta\sqrt{1 - \tilde{\alpha}^*}}{2} + \frac{(b - a)^2}{(b + a)^2} \right)^{1/2} \right]. \quad (6)
\end{aligned}$$

Так же, как и для случая параллельного переноса, при $\beta > \tilde{\beta}_c$ (при некоторой критической температуре) 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 метаболического потенциала. При условии, что $\beta > \tilde{\beta}_c$, 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 $\beta < \tilde{\beta}_c$ 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 траекторией. Также отметим, что при параллельном переносе, для $\beta > \tilde{\beta}_c$, перенос оказывается асинхронным, $\tau_1 \neq \tau_2$. То есть клетки проходят вершины барьера не одновременно. Расщепление единичной клеточной траектории ($q_1 = q_2$) не происходит для малых значений параметров взаимодействия α^* и для температур экстраклеточной матрицы, которые удовлетворяют условию $\beta < \tilde{\beta}_c$. То есть клетки проходят вершины барьера по своим координатам метаболических путей роста МП в один момент времени ($\tau_1 = \tau_2$), и перенос оказывается синхронным.

Тип взаимодействия, задаваемый соотношениями (2), (3), оказывается таким, что не влияет на движение вдоль координаты центра масс клеток, $q_1 = q_2$. По этой причине евклидово действие оказывается не зависимым от параметра взаимодействия, как для случая параллельного переноса. Численный анализ системы трансцендентных уравнений (5) выявил интересные особенности для переходной области между режимами переноса клеток, то есть тонкую структуру

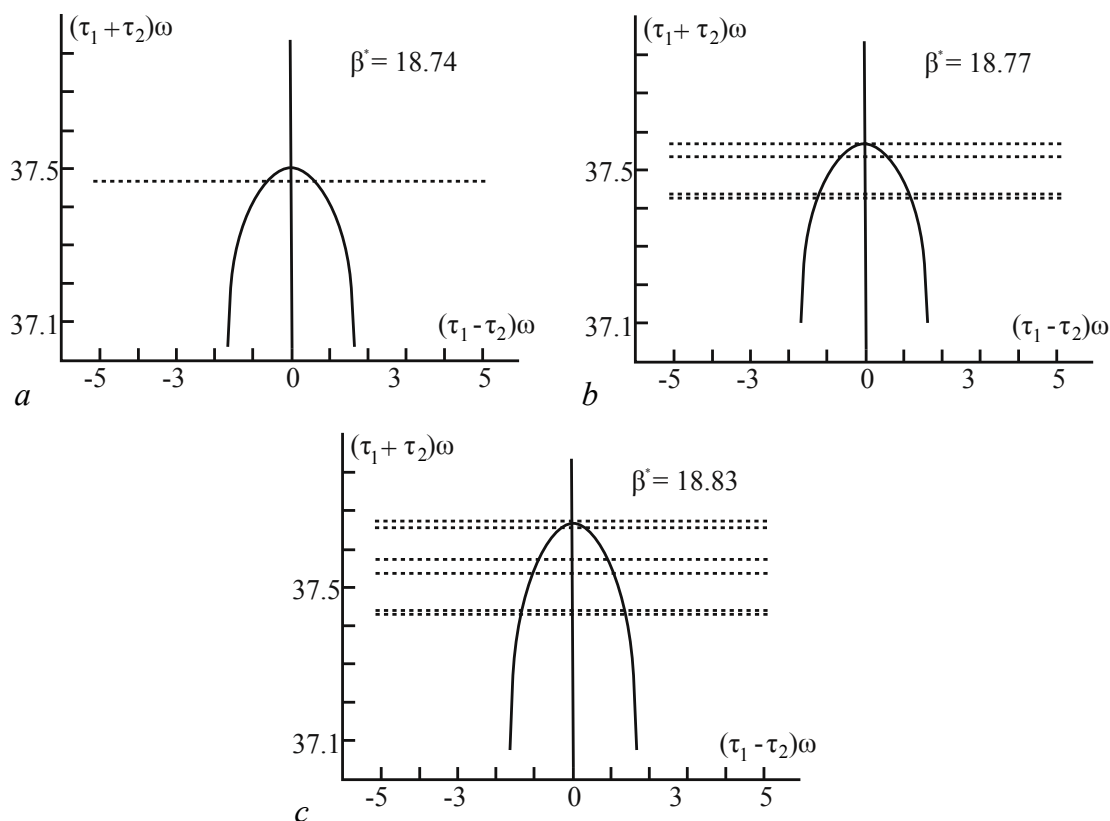


Рис. 2. Численное решение трансцендентных уравнений (5), отвечающее режиму каскада бифуркаций или хаотизации
 Fig. 2. Numerical solution of transcendental equations (5) corresponding to the regime of a cascade of bifurcations or randomization

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, a), существуют дополнительные бифуркационные точки при более «низких» температурах экстраклеточной матрицы, то есть, например, 4 пары (рис. 2, b), 6 пар (рис. 2, c) и даже 12 пар дополнительных решений при $\beta^* = 19.2009$ ($\alpha^* = 0.05$) и т.д. Это явление похоже 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 каскадным 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 такой же характер, как и в случае параллельного переноса.

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 МП. 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 поле с учетом двух типов экстраклеточной матрицы

Рассматриваются особенности 2D параллельной динамики в экстраклеточном поле (МП) 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 метаболических путей роста МП q_1 и q_2 клеток.

Двумерная поверхность МП для случая параллельного клеточного переноса, нормированная на ω^2 , задается соотношением (рис. 3)

$$U_p(q_1, q_2) = \frac{2\tilde{U}_p(q_1, q_2)}{\omega^2} = (q_1 + a)^2\theta(-q_1) + [-(b^2 - a^2) + (q_1 - b)^2]\theta(q_1) + (q_2 + a^2)\theta(-q_2) + [-(b^2 - a^2) + (q_2 - b)^2]\theta(q_2) - \frac{\alpha^*}{2}(q_1 - q_2)^2. \quad (7)$$

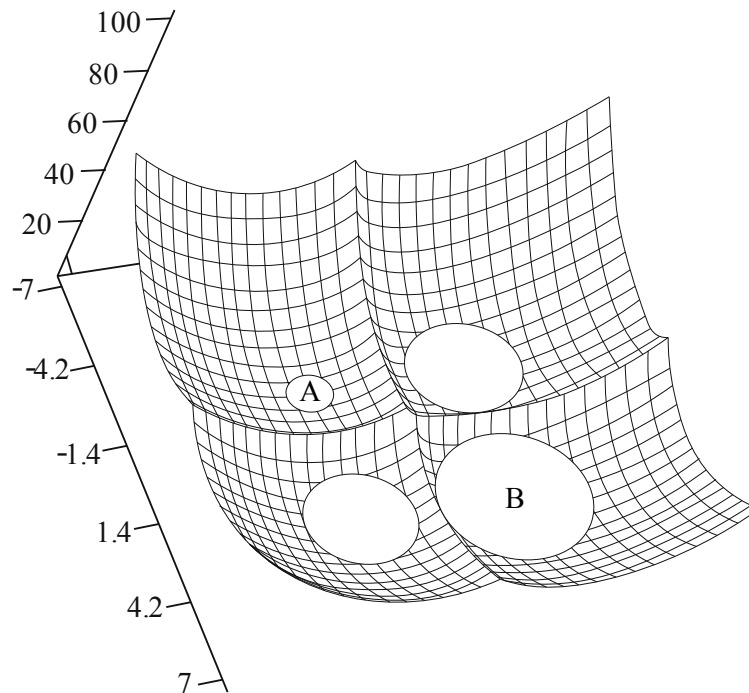


Рис. 3. Асимметричная поверхность МП (7) для случая параллельного переноса (подвижности) раковых клеток: А и В обозначают исходное и конечное состояния клеток, соответственно

Fig. 3. Asymmetric surface of the metabolic potential (7) for the case of parallel transfer (motility) of cancer cells: A and B denote the initial and final state of the cells, respectively

Параметры « a » и « b » потенциала перенормируются во внешнем МП поле: $a = a^* - \lambda/\omega_0^2$, $b = b^* + \lambda/\omega_0^2$ (где λ – параметр, определяющий напряженность МП, связанную с особенностями взаимодействия раковых и стромальных клеток); либо перенормируется безразмерный параметр $b^* = b/a$, который слабо нелинейно зависит от напряженности МП.

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

$$S = 2a(a+b)(\tau_1 + \tau_2)\omega^2 - \frac{1}{\beta}\omega^2(a+b)^2(\tau_1 + \tau_2)^2 - \frac{\omega^4(a+b)^2(\tau_1 - \tau_2)^2}{(\omega^2 - 2\alpha)\beta} - \frac{2\omega^4(a+b)^2}{\beta} \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{\sin^2(v_n\tau_1) + \sin^2(v_n\tau_2)}{v_n^2(v_n^2 + \omega^2 + \zeta_n)} + \frac{(\sin(v_n\tau_1) - \sin(v_n\tau_2))^2}{v_n^2(v_n^2 + \omega^2 - 2\alpha)} \right], \quad (8)$$

где были введены следующие обозначения: $\varepsilon = \varepsilon^*\omega = (\tau_1 - \tau_2)\omega$; $\tau = 2\tau^*\omega = (\tau_1 + \tau_2)\omega$; $\beta^* = (\beta\omega)/2$; $\alpha^* = (2\alpha)/\omega^2$; $b^* = b/a$, τ_1 и τ_2 – центры 2D-инстантона, то есть моменты мнимого времени проскока параллельно перемещающимся клетками в поле МП верхушки потенциального барьера МП (точки с нулевой координатой) вдоль соответствующей координаты метаболических путей роста; $v_n = (2\pi n)/\beta$ – 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, то есть при $\xi_n = 0$, действие (8) как функция параметров ε и τ принимает вид

$$S = \frac{(a+b)^2\omega}{2} \left[\frac{4a\tau}{a+b} - \frac{\tau}{a+b} \left(1 + \frac{1}{1-\alpha^*} \right) + \frac{(\tau - |\varepsilon|)\alpha^*}{1-\alpha^*} + \coth \beta^* - \sinh^{-1} \beta^* \times \right. \\ \left. \times [\cosh(\beta^* - \tau) \cosh \varepsilon + \cosh(\beta^* - \tau) - \cosh(\beta^* - |\varepsilon|)] - (1-\alpha^*)^{-3/2} (-\coth(\beta\sqrt{1-\alpha^*}) + \right. \\ \left. + \sinh^{-1}(\beta\sqrt{1-\alpha^*}) \{ \cosh((\beta^* - \tau)\sqrt{1-\alpha^*}) [\cosh(\varepsilon\sqrt{1-\alpha^*} - 1)] + \cosh((\beta^* - |\varepsilon|)\sqrt{1-\alpha^*}) \} \right]. \quad (9)$$

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

$$\sinh \varepsilon [\cosh \tau \coth \beta^* - \sinh \tau - \coth \beta^*] + \frac{1}{1-\alpha^*} \sinh(\varepsilon\sqrt{1-\alpha^*}) \times \\ \times [\cosh(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) \coth(\beta^*\sqrt{1-\alpha^*}) - \sinh(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) + \coth(\beta^*\sqrt{1-\alpha^*})] = 0, \\ 3 - \frac{4}{1+b^*} - \frac{1}{1-\alpha^*} + \cosh \varepsilon [\sinh \tau \coth \beta^* - \cosh \tau - 1] + \sinh \tau \coth \beta^* - \cosh \tau + \\ + \frac{1}{1-\alpha^*} \cosh(\varepsilon\sqrt{1-\alpha^*}) [\sinh(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) \coth(\beta^*\sqrt{1-\alpha^*}) - \cosh(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) + 1] - \\ - \frac{1}{1-\alpha^*} [\sinh(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) \coth(\beta^*\sqrt{1-\alpha^*}) - \cosh(\tau\sqrt{1-\alpha^*})] = 0. \quad (10)$$

Численное решение системы (10) позволяет выявить бифуркацию 2D клеточных траекторий, то есть при определенном значении обратной температуры β^* экстраклеточной матрицы, либо параметра асимметрии потенциала МП, связанного с величиной напряженности приложенного поля МП $b^* = b/a$, либо коэффициента взаимодействия $\alpha^* = (2\alpha)/\omega^2$. (Знак коэффициента

взаимодействия раковых клеток зависит, в частности, от типа и параметров экстраклеточной матрицы.) Численный анализ системы (10) 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 (9), с учетом решения системы (10).

Простые аналитические решения уравнений (10) получаются в частном случае, когда

$$\varepsilon = (\tau_1 - \tau_2)\omega = 0, \quad \forall \beta, \quad \alpha < \frac{\omega^2}{2},$$

$$\tau_1 = \tau_2 = \frac{\tau}{2\omega} = \frac{1}{2\omega} \operatorname{Arccosh} \left[\frac{1 - b^*(\lambda)}{1 + b^*(\lambda)} \sinh \frac{\beta\omega}{2} \right] + \frac{\beta}{4}. \quad (11)$$

Однако полный анализ требует громоздкого численного расчета. 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, получим решение с экспоненциальной точностью

$$\begin{aligned} \exp(-\tau\sqrt{1-\alpha^*}) &\simeq \left[3 - \frac{4}{1+b^*} - \frac{1}{1-\alpha^*} \right] (1-\alpha^*)^{1/(1-\sqrt{1-\alpha^*})} \times \\ &\times \left\{ 1 + (1-\alpha^*)^{1/(1-\sqrt{1-\alpha^*})} \left[-\frac{1}{1-\alpha^*} + \left(3 - \frac{4}{1+b^*} - \frac{1}{1-\alpha^*} \right) / (1-\sqrt{1-\alpha^*}) \right] \right\}^{-1}, \\ \exp(-\varepsilon) &\simeq \left[3 - \frac{4}{1+b^*} - \frac{1}{1-\alpha^*} \right] \exp(\tau\sqrt{1-\alpha^*}) + \frac{1}{1-\alpha^*}. \end{aligned} \quad (12)$$

Решение (12) справедливо при

$$\beta > \beta_c \equiv \frac{\tau\sqrt{1-\alpha^*}}{\omega}. \quad (13)$$

Согласно предлагаемой модели оценивается пороговая вероятность формирования раковой опухоли выше 0.7 (70 %), см. Таблицу. При реализации критических значений параметров

Таблица / Table

Факторы рисков формирования раковых опухолей	Теоретические параметры	Теоретическая зависимость
Повышенная субфебрильная температура (выше 37°C)	$\beta_c^* \sim 1/T, \quad \beta_c^* > 4$	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» метаболического потенциала), $b^*(\lambda) > 1.5$	Параметр асимметрии метаболического потенциала $b^*(\lambda)$

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 МП-поля 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 МП-поля (см. рис. 4) при увеличении температуры экстраклеточной матрицы и при частотах колебательных локальных мод, значительно меньших характерных частот двухъямного метаболического потенциала, может иметь место режим биений с резонансной структурой (рис. 5), связанной с интерференцией различных каналов клеточного переноса.

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

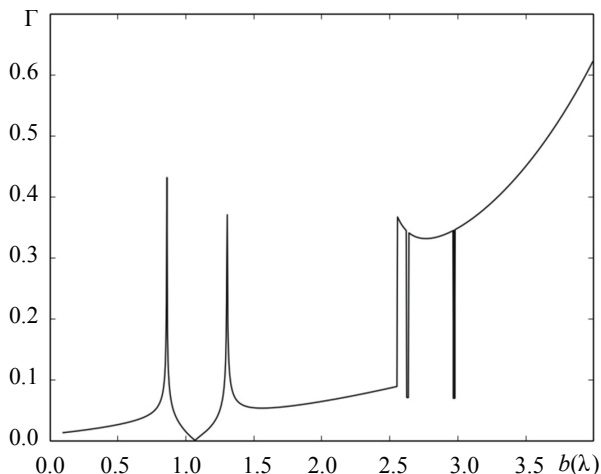


Рис. 4. Зависимость вероятности 2D параллельного клеточного переноса от напряженности МП-поля с учетом точки бифуркации и режима биений

Fig. 4. Dependence of the 2D parallel cellular transfer probability on the strength of the MP-field, taking into account the bifurcation point and the beat mode

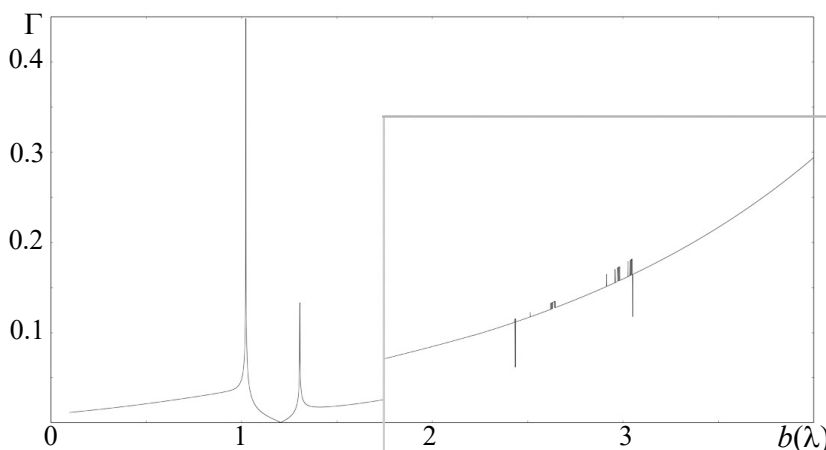


Рис. 5. Режим биений на зависимости вероятности 2D параллельного клеточного переноса от напряженности МП-поля: резонансы до точки бифуркации; резонансы и провалы выше точки бифуркации

Fig. 5. Beat mode on the 2D parallel cellular transfer probability dependence on the MP-field strength: resonances to the bifurcation point; resonances and dips above the bifurcation point

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 МП наблюдается единичный пик (рис. 6), отвечающий случаю, когда МП при некотором значении параметра напряженности МП (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.

На рис. 7 представлены результаты моделирования параллельного 2D клеточного переноса с учетом смены знака взаимодействия клеток в экстраклеточной матрице при изменении условий клеточной конкуренции за источники питания. На рисунке рассмотрен режим двойной бифуркации (на модельной кривой точки бифуркации 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).

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]).

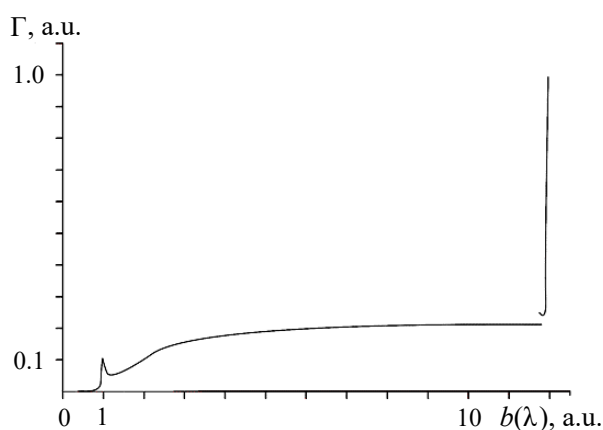


Рис. 6. Зависимость вероятности 2D параллельного переноса (клеточной подвижности) от напряженности МП в пределе слабого взаимодействия раковых клеток с экстраклеточной матрицей

Fig. 6. Dependence of the 2D parallel transfer (cell motility) probability on the strength of the MP-field in the limit of weak interaction of cancer cells with extracellular matrix

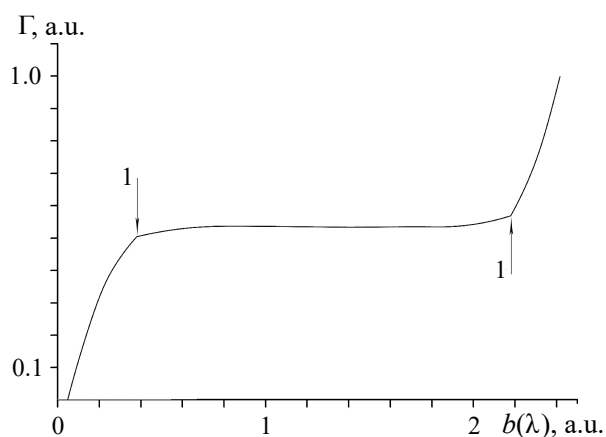


Рис. 7. Режим двойной бифуркации (на модельной кривой точки бифуркаций обозначены стрелками 1) на зависимости вероятности параллельного 2D клеточного переноса с учетом смены знака взаимодействия клеток в экстраклеточной матрице

Fig. 7. Double bifurcation mode (bifurcation points on the model curve are indicated by arrows 1) on the parallel 2D cell transfer probability dependence taking into account the change in the sign of cell interaction in the extracellular matrix

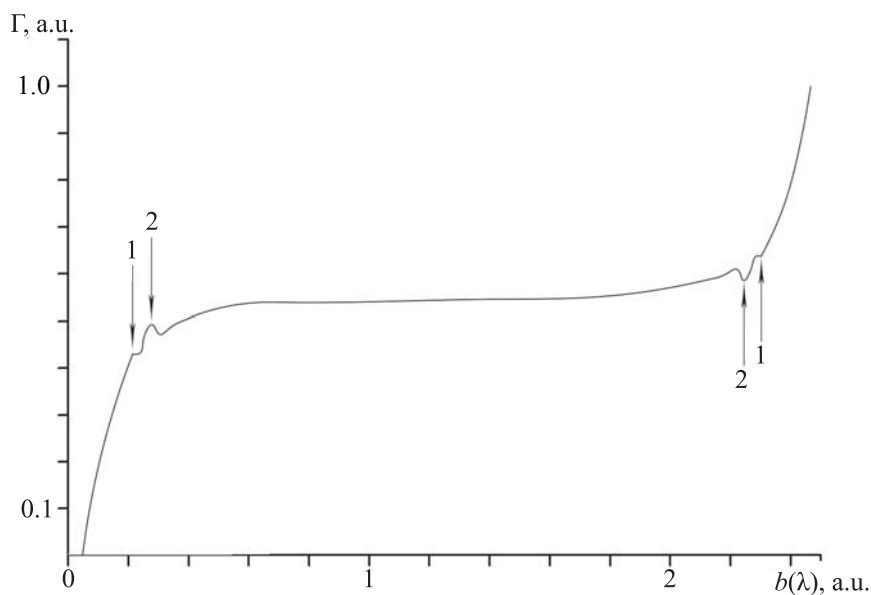


Рис. 8. Режим биений (обозначены стрелками 2) на фоне двойной бифуркации (на модельной кривой точки бифуркаций обозначены стрелками 1) на зависимости вероятности параллельного 2D клеточного переноса с учетом смены знака взаимодействия клеток в экстраклеточной матрице

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

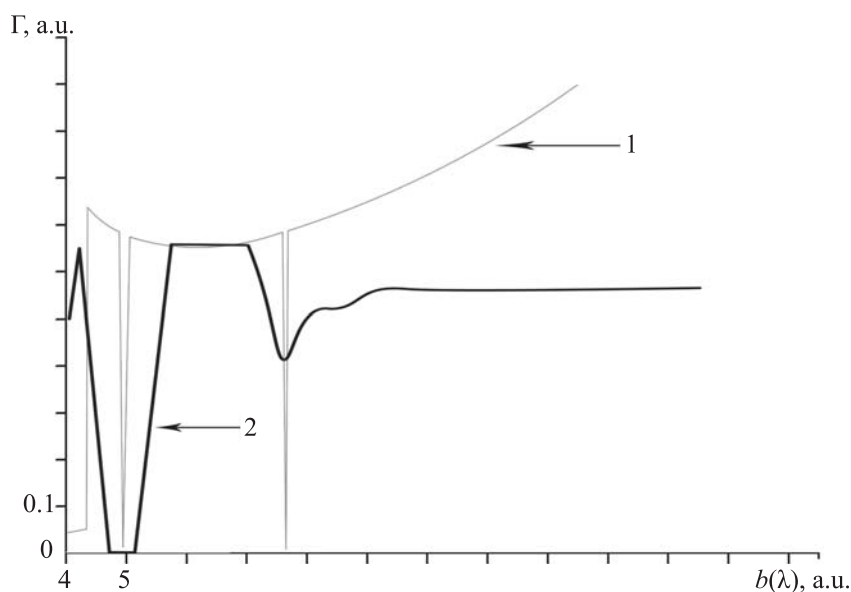


Рис. 9. Сравнение полевой зависимости вероятности 2D параллельного клеточного переноса с учетом режима бифуркации и биений в случае более сильного взаимодействия раковых клеток с экстраклеточной матрицей с учетом влияния на их подвижность двух локальных колебательных мод экстраклеточной матрицы (кривая 1, см. также рис. 4) с результатом моделирования временной динамики плотности раковой опухоли с учетом режима бифуркаций (кривая 2) [2]

Fig. 9. Comparison of the field dependence of the 2D parallel cell transfer probability taking into account the bifurcation and beating regimes in the case of 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 (curve 1, see also Fig. 4) with the result modeling the temporal dynamics of the cancerous tumor density, taking into account the bifurcation mode curve 2 [2]

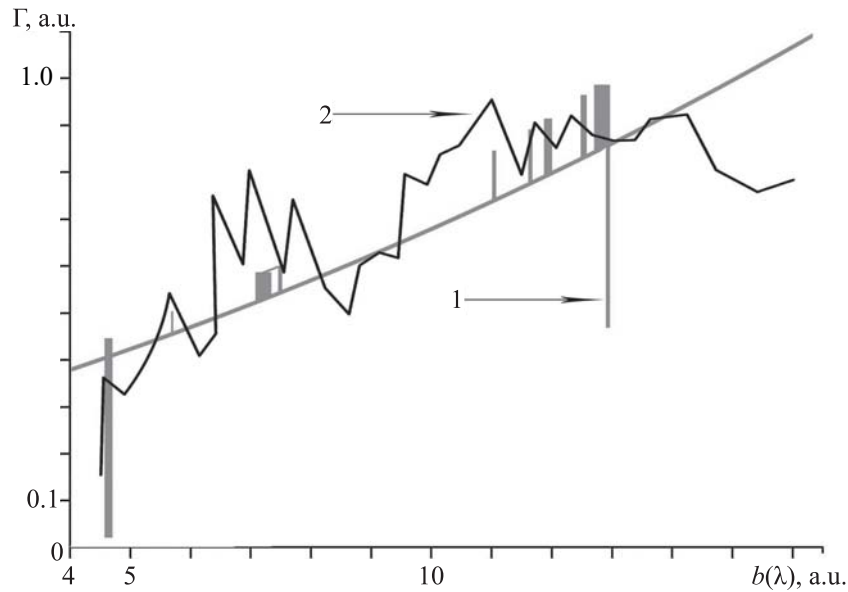


Рис. 10. Сравнение режима биений на зависимости вероятности 2D параллельного клеточного переноса от напряженности МП-поля (рис. 5; кривая 1) с модельной кривой динамики роста раковой опухоли по результатам работы [2], кривая 2

Fig. 10. Comparison of the beat mode on the 2D parallel cell transfer probability dependence on the strength of MP-field (Fig. 5; curve 1) with model curve of the cancer growth dynamics according to results of [2], curve 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 метаболическом 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 четырёх, шести, двенадцати и т.д. пар траекторий, что напоминает один из режимов перехода к хаосу. Дополнительно исследовано взаимодействие пары клеток с колебательными модами экстраклеточной матрицы. Такое взаимодействие значительно и различным образом модифицирует процессы антипараллельного и параллельного двумерного переносов раковых клеток. Взаимодействие с экстраклеточной матрицей не меняет динамику центра масс пары раковых клеток для случая антипараллельного переноса, тогда как в динамику для случая параллельного переноса вносит существенный вклад. 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 метаболического потенциала напоминает фазовый переход второго рода.

Показано, что на риски возникновения и формирования раковой опухоли существенное влияние оказывает взаимодействие с экстраклеточной матрицей, то есть реализуется предел

сильной диссипации, что совпадает с выводом работ [1, 14]. В рамках проведенного моделирования установлено, что взаимодействие раковых и стромальных клеток, существенно перенормирующее МП 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 следствие, к лавинообразному росту раковой опухоли. Показано, что параметры МП и характеристики экстраклеточной матрицы (в том числе физические, что соответствует выводам работы [1]) существенно 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 метаболическом потенциале, зависящем 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, когда может быть диагностирован ускоренный рост злокачественных новообразований.

Библиографический список

1. Muir A., Danai L.V. and Matthew G. Vander Heiden. Microenvironmental regulation of cancer cell metabolism: implications for experimental design and translational studies // *Disease Models & Mechanisms*. 2018. 11. dmm035758. doi:10.1242/dmm.035758 (pp. 1–12), *Special collection: Cancer metabolism*.
2. Eftimie R., Macnamara C.K., Dushoff J., Bramson J.L., David J.D. Earn bifurcations and chaotic dynamics in a tumour-immune-virus system // *Math. Model. Nat. Phenom.* 2016. Vol. 10, no. 14. P. 1–21.
3. Al-Mahdi A.M., Mustafa Q. Khirallah bifurcation analysis of a model of cancer // *European Scientific Journal*. January 2016 edition. Vol. 12, no. 3. P. 67–83.
4. Fadaka A., Ajiboye B., Ojo O., Adewale O., Olayide I., Emuowhochere R. Biology of glucose metabolization in cancer cells // *Journal of Oncological Sciences*. 2017. 3. P. 45–51.
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. P. 415–422.
6. Жукова И.В., Колтак Е.П. Математические модели злокачественной опухоли // *Вестник Санкт-Петербургского университета*, сер. 10. 2014. Вып. 3. С. 5–17.
7. Kolobov A.V., Gubernov V.V. and Polezhaev A.A. Autowaves in the model of infiltrative tumour growth with migration-proliferation dichotomy // *Math. Model. Nat. Phenom.* 2011. Vol. 6, no. 7. P. 27–38.
8. Altrock P.M., Liu L.L. and Michor F. The mathematics of cancer: Integrating quantitative models // *Nature Reviews: Cancer*. 2015. Vol. 15. P. 730–745.
9. Уханова Ю.Ю. Клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей в оценке риска пролиферации миомы матки // *Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук*, Казань, 2016. 146 с.
10. Кучумов А.Г. Математическое моделирование и биомеханический подход к описанию развития, диагностики и лечения онкологических заболеваний // *Российский журнал биомеханики*. 2010. Т. 14, № 4 (50). С. 42–69.

11. Anastasiou D. Tumour microenvironment factors shaping the cancer metabolism landscape // *British Journal of Cancer*. 2017. Vol. 116. P. 277–286.
12. Колобов А.В. Моделирование роста и прогрессии опухоли с учетом ее пролиферативной и пространственной гетерогенности // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 03.00.02 «биофизика», Москва, ФиРАН, 2003.
13. Гомцяи Д. (04.07.2017), Математическое исследование рака <http://iteach.vspu.ru/07-2017/14329/>
14. Borouh L.K., DeBerardinis R.J. Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth // *Nat. Cell Biol.* 2015. Vol. 17, no. 4. P. 351–359.
15. Nagarajan A., Malvi P., Wajapeyee N. Oncogene-directed alterations in cancer cell metabolism // *Trends Cancer*. 2016. Vol. 2, no. 7. P. 365–377.
16. Леггет Э.Дж., Овчинников Ю.Н., Кривчик В.Д., Семенов М.Б. и др. Управляемое диссипативное туннелирование. Туннельный транспорт в низкоразмерных системах // Коллективная монография, посвященная памяти академика РАН А.И. Ларкина / Под редакцией Нобелевского лауреата по физике 2003 Э. Дж. Леггета. М.: Физматлит, 2011–2012. 600 с.

References

1. Muir A., Danai L.V. and Matthew G. Vander Heiden. Microenvironmental regulation of cancer cell metabolism: Implications for experimental design and translational studies. *Disease Models & Mechanisms*, 2018, 11, dmm035758. doi:10.1242/dmm.035758 (pp. 1–12), *Special collection: Cancer metabolism*.
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. 10, no. 14, pp. 1–21.
3. Al-Mahdi A.M., Khirallah M.Q. Bifurcation analysis of a model of cancer. *European Scientific Journal*, 2016, vol. 12, no. 3, pp. 67–83.
4. Fadaka A., Ajiboye B., Ojo O., Adewale O., Olayide I., Emuowhochere R. Biology of glucose metabolism in cancer cells. *Journal of Oncological Sciences*, 2017, 3, pp. 45–51.
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).
6. Zhukova I.V., Kolpak E.P. Mathematical models of a malignant tumor. *Bulletin of St. Petersburg University, ser. 10*, 2014, no. 3, pp. 5–17.
7. Kolobov A.V., Gubernov V.V. and 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.
8. Altrock Ph.M., Liu L.L. and Michor F. The mathematics of cancer: Integrating quantitative models. *Nature Reviews: Cancer*, 2015, vol. 15, pp. 730–745.
9. Ukhanova Yu.Yu. Kliniko-Diagnostic Value of Markers for Biological Fluids in the Risk Assessment of Proliferation of Uterine Fibroids. Thesis for the degree of candidate of medical sciences, Kazan, 2016, 146 p. (in Russian).
10. Kuchumov A.G. Mathematical modeling and biomechanical approach to description of the development, diagnosis and treatment of cancer. *Russian Journal of Biomechanics*, 2010, vol. 14, no. 4 (50), pp. 42–69 (in Russian).
11. Anastasiou D. Tumour microenvironment factors shaping the cancer metabolism landscape. *British Journal of Cancer*, 2017, vol. 116, pp. 277–286.

12. Kolobov A.V. Modeling of the Growth and Progression of a Tumor Taking into Account its Proliferative and Spatial Heterogeneity. Abstract of dissertation for the degree of candidate of physical and mathematical sciences, specialty 03.00.02 «Biophysics», Moscow, FiRAN, 2003 (in Russian).
13. Gomtsyan D. (04.07.2017), The Mathematical Study of Cancer, <http://iteach.vspu.ru/07-2017/14329/>
14. Boroughs L.K., Ralph J. DeBerardinis Metabolic pathways promoting cancer cell survival and growth. *Nat. Cell Biol.*, 2015, vol. 17, no. 4, pp. 351–359.
15. Nagarajan A., Malvi P., Wajapeyee N. Oncogene-directed alterations in cancer cell metabolism. *Trends Cancer*, 2016, vol. 2, no. 7, pp. 365–377.
16. Leggett A.J., Ovchinnikov Yu.N., Krevchik V.D., Semenov M.B. et al. Controllable dissipative tunneling. Tunnel transport in low-dimensional systems. collective monograph dedicated to the memory of Academician A.I. Larkin, edited by Nobel Laureate in Physics (2003) A.J. Leggett, M. Fizmatlit, 2011–2012. 600 p. (in Russian).



Артемова Ольга Игоревна – родилась в Пензе (1990). Окончила с красным дипломом Медицинский институт Пензенского государственного университета по специальности «Лечебное дело» (2013). Окончила ординатуру по специальности «Акушерство и гинекология» (2015), получила сертификат по направлению «Ультразвуковая диагностика». С 2015 года работает в должности врача акушера-гинеколога в ГБУЗ «Пензенский городской родильный дом». С 2019 года является соискателем на степень кандидата медицинских наук в ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» на кафедре «Акушерство и гинекология». Автор более 20 научных публикаций и участник международных конференций. Сфера научных интересов – неинвазивная диагностика в акушерстве и гинекологии, патологии шейки матки.

Пензенский государственный университет
Россия, 440026 Пенза, ул. Красная, 40
E-mail: artyomovaolg@gmail.com



Владимир Дмитриевич Кревчик – родился в Борисове (Беларусь, 1955). Окончил физический факультет Ташкентского государственного университета им. В.И. Ленина (1979). Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук на тему «К теории оптических явлений в массивных полупроводниках и размерно-квантованных системах с глубокими примесными центрами» (1983) и диссертацию на соискание ученой степени доктора физико-математических наук на тему «Акустостимулированные явления при релаксации фононных возбуждений в полупроводниках» (1994, Физико-технический институт им. С.В. Стародубцева, Ташкент). В 1999 году присвоена ученой степени доктора физико-математических наук на основании переподготовки (ВАК РФ, Москва). В 2000 году присвоено ученое звание профессора, а в 2009 году – звание «Заслуженный деятель науки РФ». Автор более 500 научных работ, из них 6 монографий, в области полупроводниковой наноэлектроники. Основатель и руководитель научно-педагогической школы «Физика электронных процессов в низкоразмерных системах». Подготовил 26 кандидатов и 2 докторов физико-математических наук.

Пензенский государственный университет
Россия, 440026 Пенза, ул. Красная, 40
E-mail: physics@pnzgu.ru



Михаил Борисович Семенов – родился в 1960 году в Пензенской области. Окончил Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова по специальности «Физика» (1985). До 1995 года работал на кафедре теоретической физики физического факультета МГУ в должности младшего научного сотрудника. Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук на тему «Квантовое туннелирование с диссипацией» (1991) и диссертацию на соискание ученой степени доктора физико-математических наук на тему «Квантовые механизмы управления параметрами мезоскопических систем» (2004). С 1995 года работает на кафедре «Физика» Пензенского государственного университета, с 2004 года – в должности профессора, с 2013 года – в должности заведующего кафедрой. Автор более 300 научных работ.

Пензенский государственный университет
Россия, 440026 Пенза, ул. Красная, 40
E-mail: Misha29.02.1@gmail.com