

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2022 • том 16 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2022 Vol. 16 No 4

[www.gynecology.su](http://www.gynecology.su)

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.325>

# Концепция жизни на перекрестке фундаментальной науки и медицины

**А.К. Блбулян**

*Республиканский институт репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии; Республика Армения, 0078 Ереван, ул. Маркаряна, д. 6/2*

**Для контактов:** Армен Кимович Блбулян, e-mail: [belbulyan@mail.ru](mailto:belbulyan@mail.ru)

## Резюме

Законы фундаментальной науки диктуют правила мышления. А последние, в свою очередь, формируют методологию науки. С открытием второго начала термодинамики появилась возможность по-иному подойти к проблемам мироздания, в данном случае – к проблемам организации живой материи. В этом отношении принцип элиминации нашел свое отражение на всех уровнях живой материи, что является не только достижением познания, но и проспективной мотивацией наших действий.

**Ключевые слова:** методология, индукция, второе начало термодинамики, элиминация

**Для цитирования:** Блбулян А.К. Концепция жизни на перекрестке фундаментальной науки и медицины. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;16(4):508–513. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.325>.

**Поступило:** 19.05.2022. **Опубликовано:** 30.08.2022.

## Fundamental science and medicine at the crossroads of life concept

**Armen K. Blbulyan**

*Republican Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology; 6/2 Markaryan Str., Erevan 0078, Republic of Armenia*

**Corresponding author:** Armen K. Blbulyan, e-mail: [belbulyan@mail.ru](mailto:belbulyan@mail.ru)

## Abstract

The laws of fundamental science dictate the rules of thinking. And the latter, in turn, form the methodology of science. With the discovery of the second law of thermodynamics, it became possible to approach the issues of the universe in a different way, in this case – to the issues related to organization of living matter. In this respect, the principle of elimination has been reflected at all levels of living matter being not only the achievement in cognition, but also a prospective motivation for our actions.

**Key words:** methodology, induction, second law of thermodynamics, elimination

**For citation:** Blbulyan A.K. Fundamental science and medicine at the crossroads of life concept. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(4):508–513. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.325>.

**Received:** 19.05.2022. **Published:** 30.08.2022.

**Ж**изнь является феноменом космологического характера, которая в основе своей имеет внутренний смысл и безусловную целесообразность.

Человеческий организм – это сложная интегральная система, где каждая подсистема подчинена одной общей идее. Анализируя каждую живую систему, приходится констатировать, что без изначальной концепции вряд ли возможно было Природе создать это чудо – жизнь!

Благодаря поступательному движению познания и постоянному накоплению новых научных данных и, как следствие, формированию методологий познания, мы постепенно переходим к цельному восприятию мироздания.

Чтобы понять диалектику познания, необходимо анализировать становление и развитие методологии как основополагающей науки [1].

Методология как наука зародилась из недр философии познания и является генетическим производным

гносеологии. Это своеобразный ракурс, сквозь призму которого рассматриваются все явления Природы.

Сначала была дедукция – от общего к частному [2]. Истоки дедукции восходят к институту божеств, когда по всем вопросам люди обращались за советом к тому или иному богу, который олицетворял собой великую и недостижимую истину. Видимо, это и было то «общее», которое должно было диктовать «частное».

С XVI века начинает формироваться новая методология – индукция, т. е. познание, основанное на движении от частного к общему, по определению родоначальника – Фрэнсиса Бэкона – постепенное индуктивное обобщение фактов, наблюдаемых в опыте [3]. Его известное выражение «Знание – сила» стало визитной карточкой методологии. Таким образом, создается научный фундамент мышления и познания во всех областях естествознания.

В физике «наводит порядок» великий Исаак Ньютон по принципам «причина – следствие», «детерминированность», «закономерность» и «предсказуемость» [4]. А ведь как все это напоминает наше медицинское мышление!

Математики (Гаусс, Кетле и др.) разрабатывают концепцию «среднестатистической нормы», которая очень быстро проникает в медицину, социологию, политэкономия [5]. В медицинской науке данная констатация канонизирует понятия нормы и патологии, поляризуя их, отдаляя их друг от друга, тем самым диктуя ход мысли и логику действий. Лишь спустя века мы поймем, что все не так просто и однозначно. А пока продолжалось поступательное движение индуктивного познания в различных областях естествознания.

Великий Клод Бернар открыл закон постоянства внутренней среды – безусловно, величайший закон той эпохи, заложивший основу научной медицины [6]. Затем Уолтер Кэннон разрабатывает концепцию гомеостаза, которая по существу является доработкой идеи Клода Бернара [7]. Но если Бернар установил правило игры, именуемой жизнью, то Кэннон предложил нам границы допустимого. Наконец, Ганс Селье разработал цель этой игры, именуемой адаптацией [8]. Ученые Селье является наиболее концептуальным и максимально обобщенным. Но для того чтобы более цельно понять смысл происходящего, вернемся чуть раньше, и опять в область физики.

Вслед за классической физикой бурно развивалась термодинамика. Были сформулированы два начала термодинамики, из которых особенно второе оказалось весьма плодотворным, у истоков которого стояли Карно, Кельвин, Клаузиус, Гиббс, Больцман и др. Как отмечали многие выдающиеся ученые, ни один закон физики не может по своей значимости сравниться со вторым началом термодинамики [9]. Эйнштейн назвал его первым законом всех наук! А Эддингтон – высшим метафизическим законом Вселенной!

Не менее многообещающими кажутся принципы квантовой механики [10] с перспективой на объективизацию биологического поля. А пока разберемся с термодинамикой живой системы.

Что же нам дало второе начало термодинамики? Во-первых, категория энергии стала определенной и направляющей. Во-вторых, «Время» перестало быть «обратимой» и голой абстракцией. Оно стало необратимым и реальным. В-третьих, была дана логика развития любого спонтанного процесса, где наряду со «стрелой Времени» фигурирует новое понятие – энтропия. Оказалось, что все процессы в космосе протекают с нарастанием энтропии, т. е. с нарастанием неупорядоченности и хаотичности. И, наконец, в-четвертых, было осознано, что в этом мире все определяется Энергией, направляется Энергией и объясняется Энергией.

Кстати, осевой идеей концепции о происхождении жизни последних лет стала идея диссипации энергии как основополагающей мотивации существования живой материи [11–14]. А зарождение всей палитры биохимических преобразований стали связывать с зарождением промежуточных, негромоздких молекул ферментативного характера и как результат – возникновение циклов типа цикла Кребса, которые могут функционировать как по часовой стрелке, так и против [15].

Тем самым вырисовывается новая картина мотивации возникновения жизни. Она представляется уже как закономерный процесс необходимости «квантования» космической энергии и постепенной ее утилизации мировым океаном. Так что мы с вами, оказывается, не венцы природы, а всего лишь промежуточное звено в большом энергообмене. Точка зрения, безусловно, интересная и перспективная. Об этом мы вспомним при рассмотрении субклеточных и клеточных механизмов элиминации. А Феномен Жизни в своем становлении стал рассматриваться как парадокс (Шредингера и др.), т. е. вопреки закону нарастания энтропии Феномен Жизни не только не соответствует этому закону, но и существует вопреки ему [16].

Таким образом был сформулирован парадокс Жизни [17]. И для объяснения этой ситуации была предложена полуоткрытая модель живого организма с очень активным обменом с окружающим миром, где органы выделения играют решающую роль в поддержании «внутреннего порядка» живой системы. Однако дальнейшее развитие медицинской науки открыло каскад механизмов, причем на всех уровнях, обеспечивающих процессы элиминации всего вредного и отработанного. Удивительно, что все они открывались и дорабатывались разрозненно в рамках отдельных дисциплин – это цитология, молекулярная биология, гистология, иммунология, гематология, и только система воспаления овеяла собой всю общую патологию.

Итак, механизмы элиминации можно рассмотреть как фундаментальный механизм обеспечения отрицательной (во всяком случае, минимальной) энтропии внутри живого организма, начиная от субклеточного, до системного уровней организации живой материи.

Классическим примером внутриклеточной элиминации является аутофагия [18]. После открытия «лизосом» стало ясно, что внутри клетки имеется концентрация очень активных протеолитических ферментов, способных лизировать не только отдельную структуру, но и целую клетку. К счастью, они активируются выборочно и не всегда.

Аутофагия изначально была интерпретирована как репарационный процесс, в течение которого «неправильные» протеины и иные структуры должны были быть ресинтезированы. К этому вскоре прибавили и понятие «пораженные» структуры.

Наконец, в последние годы больше вкладывается энергетическая мотивация, т. е. аутофагия как реакция клетки на метаболический стресс и восполнение энергетического дефицита с целью выживания. Оказалось, что в качестве энергетического субстрата могут служить даже проапоптотические протеины – каспазы, тем самым предотвращая апоптоз клетки [19].

В этом можно усмотреть глубокий гомеостатический смысл, т. е. элиминационный механизм на субклеточном уровне обеспечивает клеточную стабильность. Что же касается апоптоза – программированной смерти клетки – то, как бы красиво он ни описывался, все-таки это катастрофический процесс, в результате которого практически все структуры клетки элиминируются, кроме одного единственного – тканевого фактора [20]. Последний, кстати, является мощным триггером гемостатического каскада, что делает данный процесс весьма загадочным и интригующим.

Что связывает аутофагию и апоптоз? Это безотходность, тонкая саморегулируемость и, что очень важно, митохондриальный путь инициации. А это еще раз доказывает концептуальность существования митохондрии. Есть предположение, что в свое время митохондрия была отдельной автономной структурой (может быть и бактерией), которая создала симбиоз с клеткой, обеспечивая биоэнергетику последней [21]. Даже геном митохондрии такой же «кольцевой», как у всех бактерий и отличается от ДНК клетки.

Интересно, что мы наследуем от родителей только митохондрии матери, т. е. наша энергетика полностью контролируется и реализуется материнской линией. В свое время митохондрия не только благополучно выросла в клетку, но и подчинила себе инициацию аутофагии и апоптоза. Иначе говоря, при сбое системы биоэнергетики, смысл существования клетки уже теряется, что еще раз доказывает концептуальность термодинамического подхода к феномену жизни.

Механизмы элиминации весьма своеобразно реализуются на тканевом уровне не только благодаря

стволовым клеткам *in situ* (перманентная регенерация), но и трансформирующей энуклеации и безъядерному дозреванию на уровне многослойного эпителия. А самый поверхностный слой слущивается вместе со всеми отработанными элементами и паразитами.

Наконец, феномен элиминации реализуется на системном уровне. Это хорошо всем известные системы воспаления, иммунитета и гемостаза [22, 23]. Если элиминирующий смысл функционирования первых двух (воспаления и иммунитета) более или менее известен и воспринят, то логика функционирования системы гемостаза претерпела за последние годы кардинальную трансформацию. Более того, все три системы очень тесно взаимосвязаны. Иммунотромбоз и тромбовоспаление – концепции, которые интенсивно разрабатываются в последние годы [24]. Во-первых, взаимосвязь тромбоза и иммунитета, с одной стороны, а с другой, тромбоза и воспаления уже сама по себе содержит «революционные» элементы. Во-вторых, интригует их взаимообусловленность, что еще раз доказывает элиминирующую роль всех трех механизмов.

Концепт тромбовоспаления успешно объясняет патогенез не только инфекционного процесса, но также инсульта, венозного тромбоза и инфаркта миокарда. А концепция иммунотромбоза именно формированием тромба объясняет необходимость распознавания и деструкции патогенного фактора [24]. Интересно, что все три системы представлены своими основополагающими элементами – это нейтрофил, моноцит и тромбоцит. Но как изменился их «облик» за последние годы. Если в начале XX века мы говорили о банальном «нейтрофильном сдвиге» в лейкоформуле как о показателе активности воспалительного процесса, то сегодня это многокомпонентная интегральная система элиминации с уникальным финалом – нетозом, который является эволюционно выработанным защитным механизмом, представленным у растений, насекомых, позвоночных, включая человека. Внеклеточные нуклеиновые кислоты, в том числе ДНК, являются мощным сигналом тревоги для эндотелиальной системы. Кстати, выход нуклеиновых кислот характерен не только для нейтрофилов, но и моноцитов, макрофагов, эозинофилов [25].

Хотя фагоцитоз как явление был открыт великим Мечниковым еще в начале XX века, облик и значение моноцита только за последние 20 лет приобрели концептуальную значимость [26]. Моноцит представляет собой многокомпонентную конструкцию, где сочетаются фагоцитоз, антигенпрезентирующий иммунологический ответ и целый набор интерлейкинов (про- и противовоспалительных), т. е. все три системы представлены в моноците.

Когда Джулио Биццоро (Giulio Bizzozero) открывал тромбоциты, научная медицина делала только первые шаги на пути к познанию бытия [27]. Эти безъядерные «осколки» мегакариоцитов обнаруживаются везде и в

больших концентрациях ( $150\text{--}400 \times 10^9$  клеток в литре крови, что в несколько раз больше лейкоцитов). За счет секреции оксидантов и антимикробных протеинов (тромбоцидин, дефенсин, киноцидин) тромбоциты осуществляют патоген-элиминирующую роль [28]. Кстати, заряд этих протеинов противоположен заряду бактериальной оболочки, что намного облегчает их деятельность.

Благодаря рецепторной системе (в том числе Toll-like, Fc рецепторы) тромбоциты выполняют антиген-презентирующую роль, являясь первым звеном естественного иммунитета [29]. Хемокины, вырабатываемые тромбоцитами, инициируют нейтрофилы, моноциты и другие активные элиминирующие клетки. В свете новых данных значение фибрина также пересмотрено, в частности, фибрин представляется как гильотиновая «площадка» для патогенного фактора. Фибриноген ограничивает распространение возбудителя, оказывая прямое противомикробное действие, а также через интегрин- $\beta 2$  активирует клетки врожденного иммунитета. Экспериментальные модели мышей с отсутствием фибриногена очень быстро погибали от сепсиса при встрече с патогеном [30].

Тромбоциты по своей структуре являются наиболее стабильным элементом в этой иерархии элиминационных механизмов. И для своей активации требуют инициации ряда сигнальных систем – от эндотелия до тех же нейтрофилов и моноцитов. Создается впечатление очередности реакции этих систем. Необходимо подчеркнуть, что вся система элиминации в своей основе имеет два иницирующих фактора: это ассоциированные с повреждением (англ. Damage Associated Molecular Patterns, DAMPs; ассоциированные с повреждениями молекулярные паттерны) и патогеном (англ. Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMPs; патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) фрагменты. Таким образом, патогенетические механизмы инициации носят общебиологический характер, предельно обобщены и лаконичны [31–34]. И если реакции воспалительного и иммунного рядов в своей внутренней динамике являются

обратимыми и регулируемые, то реакции гемостатического ряда являются, видимо, филогенетически (возможно, и онтогенетически) более древними и необратимыми. Видимо, этим и обусловлена катастрофичность последних. Необходимо различать три понятия в современной гемостазиологии – коагулопатии, тромбофилии и тромбоз. И ситуационно и прогностически все три различаются, что очень важно с точки зрения оптимального и дифференцированно-го подхода к ним.

Кстати, COVID-19 показал еще раз, что истощение систем воспаления и иммунитета приводит к кризису системы гемостаза со всеми последствиями.

COVID-19 «раскрыл» еще одну элиминационную составляющую – REDOX-систему. Уникальность REDOX элиминирующей системы заключается в том, что в отличие от всех остальных она зародилась около 2,5 млрд лет тому назад, после так называемого кислородного «голокоста» [35]. Одним из составляющих REDOX-системы является ферритин, резкое повышение которого в крови пациентов является плохим прогностическим признаком. Но оксидативный стресс, в основе которого лежит тот же самый элиминирующий феномен – отдельная тема.

А пока вернемся к фундаментальной науке и методологии как таковой. Ибо методология – это не только образ мышления, но и «архитектор» будущих открытий в бесконечном процессе познания бытия.

Пора пересмотреть наше отношение ко многим категориям фундаментальной медицины, в частности, нормы и патологии, особенно во временно-возрастном ракурсе. Необходимо пересмотреть систему обучения, где акценты надо ставить больше на биофизику и биоэнергетику. А принцип целесообразности должен быть интерпретирован как основа «логики» не только нормы, но и патологии. Как это ни парадоксально звучит, только системный подход поможет нам максимально абстрагироваться и приблизиться к «целесообразности без цели» (по И. Канту). Что удастся физикам, нам врачам не удастся. А почему? Зачастую боимся перешагнуть... А зря!

## Литература:

1. Едророва В.Н., Овчаров А.О. Методы, методология и логика научных исследований. *Экономический анализ: теория и практика*. 2013;(9):14–23.
2. Аронсон Д.О. Трансцендентальная дедукция в практической философии Канта. *Философия и культура*. 2014;(11):1664–71.
3. Чельшев П.В. Ф. Бэкон – основатель методологии экспериментальной науки нового времени. Исторические, философские, политические и юридические науки, культурология и искусствоведение. *Вопросы теории и практики*. 2017;(3–1):178–81.
4. Хлопков А.Ю., Зей М.М., Зин Ч. Физика на пороге XXI века. *Интеллектуальный потенциал XXI века: ступени познания*. 2021;(10–2):15–21.
5. Правдина Л.Р., Васильева О.С., Гаус Э.В. Экзистенциальная исполненность как фактор профессионального здоровья. *Инженерный вестник Дона*. 2015;37(3):187.
6. Сточик А.М., Затравкин С.Н. Научная революция в медицине последней четверти XIX – первой половины XX века. Сообщение 2. Начало пересмотра медицинской науки. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2015;23(2):47–52.
7. Боброва Ю.В. Методологический анализ понятия «функциональное состояние». *Дневник науки*. 2017;(5):8.
8. Арсаханова Г.А. Гомеостаз в факторной структуре противодействия организменному стрессу. *Международный журнал прикладных наук и технологий Integral*. 2020;(5):8. <https://doi.org/10.24411/2658-3569-2020-10106>.
9. Bera M.N., Riera A., Lewenstein M., Winter A. Generalized laws of thermodynamics in the presence of correlations. *Nat Commun*. 2017;8(1):2180. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02370-x>.
10. Эткин В.А. Переосмысление основ квантовой механики. *Проблемы современной науки и образования*. 2018(12):6–14. <https://doi.org/10.20861/2304-2338-2018-132-003>.

11. Gingrich T.R., Horowitz J.M., Perunov N., England J.L. Dissipation bounds all steady-state current fluctuations. *Phys Rev Lett.* 2016;116(12):120601. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.116.120601>.
12. England J.L. Dissipative adaptation in driven self-assembly. *Nat Nanotechnol.* 2015;10(11):919–23. <https://doi.org/10.1038/nnano.2015.250>.
13. Horowitz J.M., Zhou K., England J.L. Minimum energetic cost to maintain a target nonequilibrium state. *Phys Rev Lett.* 2017;95(4–1):042102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.95.042102>.
14. Marsland R., England J. Limits of predictions in thermodynamic systems: a review. *Rep Prog Phys.* 2018;81(1):016601. <https://doi.org/10.1088/1361-6633/aa9101>.
15. Hansen L.D., Tolley H.D., Woodfield B.F. Transformation of matter in living organisms during growth and evolution. *Biophys Chem.* 2021;271:106550. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2021.106550>.
16. Domondon A.T. Bringing physics to bear on the phenomenon of life: the divergent positions of Bohr, Delbrück, and Schrödinger. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2006;37(3):433–58. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2006.06.014>.
17. Benner S.A. Paradoxes in the origin of life. *Orig Life Evol Biosph.* 2014;44(4):339–43. <https://doi.org/10.1007/s11084-014-9379-0>.
18. Saha S., Panigrahi D.P., Patil S., Bhutia S.K. Autophagy in health and disease: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother.* 2018;104:485–95. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.007>.
19. McIlwain D.R., Berger T., Mak T.W. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(4):a008656. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008656>.
20. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019;43(6):582–92. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>.
21. Evans A., Neuman N. The mighty mitochondria. *Mol Cell.* 2016;61(5):641. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.002>.
22. Roe K. An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scand J Immunol.* 2021;93(2):e12970. <https://doi.org/10.1111/sji.12970>.
23. Goldstein D.S. How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019;316(4):R301–R317. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00396.2018>.
24. Martinod K., Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets.* 2021;32(3):314–24. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1817360>.
25. Thiam H.R., Wong S.L., Wagner D.D., Waterman C.M. Cellular mechanisms of NETosis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020;36:191–218. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-020520-111016>.
26. Miyazaki T. Homage to Mechnikov – the phagocytic system: past and present. *Semin Immunopathol.* 2018;40(6):519–21. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0719-4>.
27. Dianzani M.U. Bizzozero and the discovery of platelets. *Am J Nephrol.* 1994;14(4–6):330–6. <https://doi.org/10.1159/000168744>.
28. Wiesner J., Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence.* 2010;1(5):440–64. <https://doi.org/10.4161/viru.1.5.12983>.
29. Lennartz M., Drake J. Molecular mechanisms of macrophage Toll-like receptor-Fc receptor synergy. *F1000Res.* 2018;7:21. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12679.1>.
30. Gaertner F., Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis – At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol.* 2016;28(6):561–9. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.010>.
31. Tang D., Kang R., Coyne C.B. et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev.* 2012;249(1):158–75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x>.
32. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *J Intensive Care.* 2014;2(1):67. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0065-0>.
33. Villeneuve D.L., Landesmann B., Allavena P. et al. Representing the process of inflammation as key events in adverse outcome pathways. *Toxicol Sci.* 2018;163(2):346–52. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy047>.
34. Mihm S. Danger-associated molecular patterns (DAMPs): molecular triggers for sterile inflammation in the liver. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3104. <https://doi.org/10.3390/ijms19103104>.
35. Кукушкин Н.В. Хлопок одной ладонью. Как неживая природа породила человеческий разум. *М.: Альпина нон-фикшн*, 2021. 542 с.

## References:

1. Edronova V.N., Ovcharov A.O. Methods, methodology and logic of scientific research. [Metody, metodologiya i logika nauchnyh issledovaniy]. *Ekonomicheskij analiz: teoriya i praktika.* 2013;(9):14–23. (In Russ.).
2. Aronson D.O. Transcendental deduction in Kant's practical philosophy. [Transcendental'naya dedukciya v prakticheskoj filosofii Kanta]. *Filosofiya i kul'tura.* 2014;(11):1664–71. (In Russ.).
3. Chelyshev P.V. Francis Bacon as a founder of methodology of experimental science of the modern age. [Bekon – osnovatel' metodologii eksperimental'noj nauki novogo vremeni. Istoricheskie, filosofskie, politicheskie i yuridicheskie nauki, kul'turologiya i iskusstvovedenie]. *Voprosy teorii i praktiki.* 2017;(3–1):178–81. (In Russ.).
4. Khlopkov A.Yu., Zeya M.M., Zin Ch. Physics on the threshold of the XXI century. [Fizika na poroge XXI veka]. *Intellektual'nyj potencial XXI veka: stupeni poznaniya.* 2021;(10–2):15–21. (In Russ.).
5. Pravdina L.R., Vasil'eva O.S., Gaus E.V. Existential fullness as factor of professional health. [Ekzistencial'naya ispolnennost' kak faktor professional'nogo zdorov'ya]. *Inzhenernyj vestnik Dona.* 2015;37(3):187. (In Russ.).
6. Stochik A.M., Zatravkin S.N. The scientific revolution in medicine of the last quarter of XIX – first half of XX centuries. Report II. The onset of revision of medical science. [Nauchnaya revolyuciya v medicine poslednej chetverti XIX – pervoj poloviny XX veka. Soobshchenie 2. Nachalo peresmotra medicinskoj nauki]. *Problemy social'noj gigiyeny, zdravoohraneniya i istorii mediciny.* 2015;23(2):47–52. (In Russ.).
7. Bobrova Yu.V. Methodological analysis of the concept functional state. [Metodologicheskij analiz ponyatiya «funkcional'noe sostoyanie»]. *Dnevnik nauki.* 2017;(5):8. (In Russ.).
8. Arsakanova G.A. Homeostasis in the factor structure of counteracting organismic stress. [Gomeostaz v faktornoj strukture protivodejstviya organizmennomu stress]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh nauk i tekhnologii Integral.* 2020;(5):8. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2658-3569-2020-10106>.
9. Bera M.N., Riera A., Lewenstein M., Winter A. Generalized laws of thermodynamics in the presence of correlations. *Nat Commun.* 2017;8(1):2180. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02370-x>.
10. Etkin V.A. Rethinking the foundations of quantum mechanics. [Pereosmyslenie osnov kvantovoj mekhaniki]. *Problemy sovremennoj nauki i obrazovaniya.* 2018(12):6–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.20861/2304-2338-2018-132-003>.
11. Gingrich T.R., Horowitz J.M., Perunov N., England J.L. Dissipation bounds all steady-state current fluctuations. *Phys Rev Lett.* 2016;116(12):120601. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.116.120601>.
12. England J.L. Dissipative adaptation in driven self-assembly. *Nat Nanotechnol.* 2015;10(11):919–23. <https://doi.org/10.1038/nnano.2015.250>.
13. Horowitz J.M., Zhou K., England J.L. Minimum energetic cost to maintain a target nonequilibrium state. *Phys Rev Lett.* 2017;95(4–1):042102. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.95.042102>.
14. Marsland R., England J. Limits of predictions in thermodynamic systems: a review. *Rep Prog Phys.* 2018;81(1):016601. <https://doi.org/10.1088/1361-6633/aa9101>.
15. Hansen L.D., Tolley H.D., Woodfield B.F. Transformation of matter in living organisms during growth and evolution. *Biophys Chem.* 2021;271:106550. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2021.106550>.
16. Domondon A.T. Bringing physics to bear on the phenomenon of life: the divergent positions of Bohr, Delbrück, and Schrödinger. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2006;37(3):433–58. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2006.06.014>.
17. Benner S.A. Paradoxes in the origin of life. *Orig Life Evol Biosph.* 2014;44(4):339–43. <https://doi.org/10.1007/s11084-014-9379-0>.
18. Saha S., Panigrahi D.P., Patil S., Bhutia S.K. Autophagy in health and

- disease: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother.* 2018;104:485–95. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.007>.
19. McIlwain D.R., Berger T., Mak T.W. Caspase functions in cell death and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(4):a008656. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008656>.
  20. D'Arcy M.S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biol Int.* 2019;43(6):582–92. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>.
  21. Evans A., Neuman N. The mighty mitochondria. *Mol Cell.* 2016;61(5):641. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.002>.
  22. Roe K. An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scand J Immunol.* 2021;93(2):e12970. <https://doi.org/10.1111/sji.12970>.
  23. Goldstein D.S. How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019;316(4):R301–R317. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00396.2018>.
  24. Martinod K., Deppermann C. Immunothrombosis and thromboinflammation in host defense and disease. *Platelets.* 2021;32(3):314–24. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1817360>.
  25. Thiam H.R., Wong S.L., Wagner D.D., Waterman C.M. Cellular mechanisms of NETosis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020;36:191–218. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-020520-111016>.
  26. Miyazaki T. Homage to Mechnikov – the phagocytic system: past and present. *Semin Immunopathol.* 2018;40(6):519–21. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0719-4>.
  27. Dianzani M.U. Bizzozero and the discovery of platelets. *Am J Nephrol.* 1994;14(4–6):330–6. <https://doi.org/10.1159/000168744>.
  28. Wiesner J., Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system. *Virulence.* 2010;1(5):440–64. <https://doi.org/10.4161/viru.1.5.12983>.
  29. Lennartz M., Drake J. Molecular mechanisms of macrophage Toll-like receptor-Fc receptor synergy. *F1000Res.* 2018;7:21. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12679.1>.
  30. Gaertner F., Massberg S. Blood coagulation in immunothrombosis – At the frontline of intravascular immunity. *Semin Immunol.* 2016;28(6):561–9. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.10.010>.
  31. Tang D., Kang R., Coyne C.B. et al. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev.* 2012;249(1):158–75. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x>
  32. Ito T. PAMPs and DAMPs as triggers for DIC. *J Intensive Care.* 2014;2(1):67. <https://doi.org/10.1186/s40560-014-0065-0>.
  33. Villeneuve D.L., Landesmann B., Allavena P. et al. Representing the process of inflammation as key events in adverse outcome pathways. *Toxicol Sci.* 2018;163(2):346–52. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy047>.
  34. Mihm S. Danger-associated molecular patterns (DAMPs): molecular triggers for sterile inflammation in the liver. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):3104. <https://doi.org/10.3390/ijms19103104>.
  35. Kukushkin N.V. Clap with one hand. How inanimate nature gave birth to the human mind. [Hlopok odnoj ladon'yu. Kak nezhyvaya priroda porodila chelovecheskij razum]. *Moscow, Alpina non-fiction*, 2021. 542 p. (In Russ.).

**Сведения об авторе:**

**Блбулян Армен Кимович** – д.м.н., зам. директора по научной работе Института репродуктивного здоровья, перинатологии, акушерства и гинекологии, Ереван, Армения. E-mail: belbulyan@mail.ru.

**About the author:**

**Armen K. Blbulyan** – MD, Dr Sci Med, Deputy Director for Science of Reproductive Institute of Reproductive Health, Perinatology, Obstetrics and Gynecology, Erevan, Armenia. E-mail: belbulyan@mail.ru.