СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК: ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НА ОСНОВЕ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА

Гоманова Л.И.

ФГАOУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М.Сеченова»

Министерства Здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме.На основе III Международного Консенсуса в отношении определения Сепсиса и Септического шока (Sepsis-3) было признано современное определение септического шока: «Септический шок – это разновидность сепсиса, который сопровождается выраженными гемодинамическими, метаболическими и клеточными расстройствами, причём эти нарушения ассоциируются с более высоким риском летального исхода». Несмотря на классическое представление о развитии септического шока (провоспалительный, иммуносупрессивный этапы и стадия полиорганной недостаточности с формированием шоковых органов), теории активации каспазного пути, эндоканнабиноидной системы и системы белка запрограммированной клеточной смерти-1 (Programmed cell death 1 – PD-1) в формировании септического шока являются перспективными подходами в разработке новых диагностических и терапевтических методов. Уже на ранней стадии септического шока наблюдается лимфопения, которая в дальнейшем приводит к глубокой иммуносупрессии. Проводимые ранее исследования по лечению разрабатывали методы снижения провоспалительной стадии, что не давало должного результата среди пациентов. Сейчас необходимо искать пути ингибирования апоптоза, истощения лимфоцитов, макрофагов и других иммунных клеток человека в ходе развития септического шока. Известно, что каспазы опосредуют врожденное обнаружение патогенных микроорганизмов, вызывают пироптоз, активацию моноцитов. Доказано, что ингибирование каспаз-8, каспаз-11 приводит к снижению функционирования моноцитов и высвобождения цитокинов, что играет важную роль в иммунопатогенезе септического шока. Также показаны ассоциации экспрессии PD-1 и PD-2 на лимфоцитах CD4+ и моноцитах с развитием иммунных дисфункций, снижением пролиферации лимфоцитов и повышением концентрации интерлейкина-10. Стимуляция эндоканнабиноидных рецепторов способна ослаблять воспаление, ингибируя цитопатическое и имуннодепрессивное действие патогенов. Показано, что классические биомаркеры септического шока (провоспалительные, противовоспалительные цитокины; прокальцитонин, лактат и др.) не обладают высокой прогностической силой по отношению к исходу заболевания. Циркулирующие и цитрулированные гистоны плазмы крови, определяемые с помощью масс-спектрометрии, могут служить потенциальными диагностическими маркерами септического шока, однако они требуют дальнейшего изучения. Применение окисленного фосфолипида oxPAPC (Oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), сульфида водорода и белков, связывающих жирные кислоты *Fasciola hepatica* (печеночная двуустка) предотвращает окислительный стресс, синтез провоспалительных цитокинов и обеспечивает созревание макрофагов и дендритных клеток. Дальнейшее изучение имуннологических реакций в ходе септического шока имеет большое значение для обоснования новых подходов диагностики и терапии септического шока.

Ключевые слова: септический шок, каспаза, эндоканнабиноидная система, PD-1, иммунопатогенез, гистоны, диагностика, oxPAPC, H2S, Fasciola hepatica, лечение

SEPTIC SHOCK: PERSPECTIVE METHODS OF DIAGNOSTICS AND THERAPY BASED ON IMMUNOPATHOGENESIS

Gomanova L.I.

First Moscow I.M. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract.Based on the III International Consensus on the definition of Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), the modern definition of septic shock was recognized: “Septic shock is a type of sepsis that is accompanied by severe hemodynamic, metabolic and cellular disorders, and these disorders are associated with a higher risk fatal outcome." Despite the classic idea of ​​the development of septic shock (proinflammatory, immunosuppressive phases and stage of multiple organ failure with the formation of shock organs), the theory of activation of the caspase, endocannabioid system and system of protein of programmed death-1 in the formation of septic shock are promising approaches in the development of new diagnostic and therapeutic methods. Lymphopenia is already observed at an early stage of septic shock, which further leads to deep immunosuppression. Previous studies on treatment developed methods to reduce the pro-inflammatory stage, which did not give the desired result among patients. Now it is necessary to look for ways to inhibit apoptosis, depletion of lymphocytes, macrophages and other immune cells in the course of septic shock. Известно, что воспалительные каспазы опосредуют врожденное обнаружение патогенных микроорганизмов, вызывают пироптоз, активацию моноцитов. It is known that caspases mediate the innate detection of pathogenic microorganisms, cause pyroptosis, activation of monocytes. Доказано, что ингибирование каспаз-8, каспаз-11 приводит к снижению функционирования моноцитов и высвобождению цитокинов, что играет важную роль в иммунопатогенезе септического шока. It has been proven that inhibition of caspase-8, caspase-11 leads to a decrease in the functioning of monocytes and the release of cytokines, which plays an important role in the immunopathogenesis of septic shock. Также показаны ассоциации экспрессии PD -1 и PD -2 на лимфоцитах CD 4+ и моноцитах с развитием иммунных дисфункций, снижением пролиферации лимфоцитов и повышением концентрации IL -10. Associations of expression of PD-1 and PD-2 on CD4+ lymphocytes and monocytes are also shown with the development of immune dysfunctions, a decrease in lymphocyte proliferation and an increase in the concentration of interleukin-10. Стимуляция CB -2 рецепторов способна ослаблять воспаление, ингибируя цитопатическое и имуннодепрессивное действие патогенов. Stimulation of the cannabinoid receptors is able to reduce inflammation by inhibiting the cytopathic and immunosuppressive effects of pathogens. Показано, что классические биомаркеры септического шока (провоспалительные, противовоспалительные цитокины; прокальцитонин, лактат и др.) не обладают прогностической силой по отношению к исходу болезни. It has been shown that classic septic shock biomarkers (pro-inflammatory, anti-inflammatory cytokines; procalcitonin, lactate, etc.) do not have predictive power in relation to the outcome of the disease. Циркулирующие и цитрулированные гистоны плазмы крови H 3 и CitCirculating and citrulated histones, determined by mass spectrometry, may serve as potential diagnostic markers of septic shock, but they require further study. Применение oxPAPC , сульфида водорода ( H 2 S ) и белков, связывающих жирные кислоты Fasciola Use of oxidized phospholipid oxPAPC (Oxidized 1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), hydrogen sulfide and Fasciola hepatica fatty acid binding proteins hepatica (печеночная двуустка) предотвращает окислительный стресс, синтез провоспалительных цитокинов и обеспечивает созревание макрофагов и дендритных клеток. (hepatic fluke) prevents oxidative stress, synthesis of pro-inflammatory cytokines and ensures the maturation of macrophages and dendritic cells. Дальнейшее изучение имуннологических реакций в ходе септического шока имеет большое значение для обоснования новых подходов диагностики и терапии септического шока. Further study of immunological reactions during septic shock has a great importance for substantiating new approaches to the diagnostics and therapy of septic shock.

Keywords: septic shock, caspase, endocannabinoid system, PD-1, immunopathogenesis, histones, diagnostics, oxPAPC, H2S, Fasciola hepatica, therapy

Введение

Септический шок на сегодняшний день представляет одну из наиболее серьезных проблем здравоохранения: изменяющаяся этиология, индивидуальность клинического течения, отсутствие высокоспецифичных маркеров и высокий риск смертности. Ежегодно в Соединенных Штатах Америки наблюдается более 750 000 случаев септического шока, летальность при котором достигает свыше 80% [16].

На настоящий момент объективными предикторами[**1**](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4101700/%23R1#R1) **Most patients who present with sepsis receive initial care in the emergency department, and the short-term mortality is 20% or more.** развития септического шока являются возраст старше 60 лет, наличие опухолевый заболеваний, систолическое артериальное давление<100 мм.рт.ст., частота дыхательных движений>24/мин и концентрация лактата в крови>2 ммоль/л [11]. В соответствии с рекомендациями Surviving Sepsis Campaign 2004-2007 гг. к септическому шоку относится состояние артериальной гипотензии, гипоперфузии органов и повышенного уровня лактата в крови [15]. В 2015 г. Третий Международный Консенсус Sepsis-3 уточнил критерии, и септический шок был определен с использованием клинических данных артериальной гипотензии (требующей вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт.ст.), и уровня лактата в сыворотке более 2 ммоль/л [53]. Опасностью септического шока является то, что исходы пациентов сильно варьируют, отражая сложную, зависящую от времени взаимосвязь между воспалительными реакциями, гетерогенностью пациента и терапевтическими вмешательствами [24, 49]. В исследовании Pavon A. и соавт. было показано, что такие факторы, как вид бактериальной флоры, пол и возраст пациента, тяжесть сепсиса, иммунодефицит, наличие сопутствующих заболеваний определяют прогноз септического шока [24, 42, 48].Самыми серьёзными сопутствующими заболеваниями в данном случае являются иммунодефицитные состояния и опухолевые заболевания кроветворной системы [24, 46]. Факторы и механизмы, которые обуславливали бы развитие септического шока, до конца не изучены. В обзоре будут рассмотрены современные аспекты иммунопатогенетических путей развития септического шока, его диагностики и лечения.

Иммунопатогенез септического шока

Септический шок представляет собой наиболее тяжелую форму ответной реакции организма на воздействие инфекционных агентов. Он характеризуется широким воспалительным ответом с the activation of the blood coagulation cascade eventually lead-ing to disseminated intravascular coagulation (DIC) (1).активацией каскада свертывания крови, что в конечном итоге приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию (ДВС-синдром) и полиорганной недостаточности. Сепсис – это жизнеугрожающая дисфункция органов и систем органов, вызванная нерегулируемым ответом организма на инфекцию. По сравнению с инфекцией, сепсис – это неконтролируемая реакция с развитием полиорганной недостаточности в случае прогрессии развития. Главным отличием септического шока от сепсиса является повреждение эндотелия сосудов под действием инфекционных агентов или окислительного стресса, что приводит к нерегулируемой активации тромбина, ДВС-синдрому, гипоперфузии жизненно важных органов, критическому падению артериального давления с развитием лактатемии и в итоге к развитию полиорганной недостаточности с развитием шоковых органов.

В развитии септического шока принято выделять следующие этапы:

1) провоспалительный этап

2) противовоспалительный этап (иммуносупрессивный)

3) этап полиорганной недостаточности с развитием шоковых органов (необратимый)

Провоспалительный этап начинается с того, что связанные с патогеном микробные компоненты и продукты их репликации, известные как патоген-ассоциированные молекулярные структуры (Pathogen-Associated Molecular Patterns – PAMPs), распознаются рецепторами, которые называются рецепторами распознавания паттернов (Pattern Recognition Receptors – PRRs), находящимися на поверхности клеток врожденного иммунитета (антигенпрезентирующие клетки). Одними из важнейших PRRs являются TLRs (Toll-Like Receptors).TLRs are type I transmembrane proteins, with long ectodomains, containing leucine-rich repeats that recognize the PAMPs, and short cytoplasmic domains, containing Toll/IL-1 receptor (TIR) domain, required for the intracellular signaling events. TLRs представляют собой трансмембранные белки типа I с длинными эктодоменами, которые распознают PAMPs, и короткими цитоплазматическими доменами, содержащими домен рецептора Toll/IL-1 (TIR), необходимый для передачи внутриклеточных сигналов. TLRs экспрессируются на поверхности макрофагов, тучных клеток, дендритных клеток, фагоцитов, В-клеток, Т-клеток и тромбоцитов [13]. Септический шок, вызванный грамотрицательной флорой, имеет высокую частоту встречаемости. TLR4 является членом семейства TLRs, который распознает и активируется бактериальным липополисахаридом (Lipopolysaccharides – LPS), являющимся основным молекулярным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий [28, 40]. Однако современные исследования показывают, что за последние 25 лет большее влияние на развитие септического шока оказывает именно грамположительная флора. Если говорить о септическом шоке, индуцированном грамположительной флорой, то исследования [Shin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shin%20HS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547) HS. и соавт. показали, что активация TLR2 увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов эндотелиальными клетками, модулирует активность факторов эндотелиальных клеток, участвующих в коагуляции и фибринолизе, увеличивает эндотелиальную проницаемость, снижает жизнеспособность клеток и увеличивает апоптоз [54]. При септическом шоке бактериальные продукты, такие как ЛПС грамотрицательных бактерий, пептидогликан и липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, липоарабиноманнан микобактерий, грибковые антигены и прокариотическая ДНК попадают в кровообращение и запускают иммунный ответ с помощью связывающего ЛПС белка, растворимого CD14, мембранного CD14, комплекса CD11/CD18 и TLR2/ TLR4. Септический шок инициируется путем обнаружения не только PAMPs, но также и связанных с повреждением молекулярных паттернов (Danger-Associated Molecular Patterns – DAMPs). The recognition of these molecules by monocytes and neutrophils in the bloodstream leads to uncontrolled activation, proliferation and the release of cytokines [ [6](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122324/%23R6#R6) – [8](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122324/%23R8#R8) ]. Распознавание этих молекул активированными моноцитами и нейтрофилами в кровотоке приводит к неконтролируемой активации, пролиферации и выбросу провоспалительных цитокинов. Септический шок с повышенным уровнем LPS в крови, со сверхэкспрессией провоспалительных цитокинов, активацией системы свертывания крови и накоплением продуктов деградации фибриногена приводит к нарушению локальной и общей гемодинамики и дисфункции эндотелия через сигнальный путь TLRs The resultant cytokine cascade triggers an initial pro-inflammatory state that leads to generalized inflammation and multi-organ fail[33, 39, 44, 57]. LPS связывается с TLR2/TLR4 и индуцирует NF-κB-зависимый путь, приводящий к избыточной продукции провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей альфа (Tumor Necrosis Factor α – TNFα) и интерлейкина 6 (IL-6) [10, 39].Ядерная транслокация NF-kb и активация его промотора приводит к увеличению экспрессии генов цитокинов: IL-1, IL-12, IL-18, IFN-1, TNFα, что в дальнейшем проявляется индукцией каскада других воспалительных цитокинов и хемокинов: IL-6, IL-8, IFN-гамма и т.д.

Чрезмерное высвобождение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов приводит к увеличению экспрессии селектинов и молекул межклеточной адгезии, активации системы перекисного окисления липидов с высвобождением свободных радикалов кислорода. Данный процесс приводит к повышению проницаемости эндотелия сосудов, увеличению деформации эндотелиальных клеток, коагулопатиям, отекам и нарастающему ДВС-синдрому [5]. Эндотелий играет центральную роль в патогенезе сphysiology of septic shock contributing to disseminatedептического шока. В исследовании [Delabranche X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Delabranche%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890). и соавт. было показано, что у пациентов с септическим шоком повреждение эндотелия (коагулопатия, внутрисосудистый гемолиз, окклюзия) связано с повышенным уровнем в плазме микрочастиц (Microparticles – MPs) [14]. MPs представляют собой субмикронные фрагменты плазматической мембраны, высвобождаемые во внеклеточное пространство после восстановления мембраны в ответ на окислительный стресс или действие провоспалительных цитокинов. Существуют MPs лейкоцитарного, тромбоцитарного и энтоделиального происхождения. Данные MPs модулируют функцию эндотелия, обладая прокоагулянтной и провоспалительной активностями [6]. VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), ICAM-1(Intercellular Adhesion Molecule 1) и VCAM-1(Vascular Cell Adhesion Molecule 1) являются группой ключевых сосудистых эндотелиальных белков. В исследовании  [Amalakuhan](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amalakuhan%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021) B. и соавт. показали, что повышенные уровни ICAM-1 во время септического шока предсказывают полиорганную недостаточность, а повышенные уровни VCAM-1 – внутрибольничную смертность [2].

Уже на ранней стадии септического шока развивается лимфопения, которая в ходе прогрессирования заболевания способствует формированию синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome – CARS). CARS is now considered to be developing in parallel with the proinflammatory response, as early as sepsis onset. Этот «компенсаторный» противовоспалительный ответ приводит к глубокой иммуносупрессии. Лимфопения является частью CARS и является результатом апоптоза почти всех классов лимфоцитов, особенно B-клеток и CD4+ T-клеток [33]. Исследователи  [Monserrat](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Monserrat%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23721745) J. и соавт. обнаружили, что у пациентов с септическим шоком наблюдалась В-клеточная лимфопения преимущественно CD19+ и CD23+ пула B-лимфоцитов, которая поддерживалась в течение 28 дней наблюдения [37]. The triggers of this apoptosis seem to be multiple, involving death receptor as well as mitochondrial-mediated apoptosis. На данном этапе септического шока развивается иммуносупрессия с повышенными уровнями PD-1 и высокими значениями IL-10, IL-7 [52].

Конечным этапом формирования септического шока является фаза развития полиорганной недостаточности с прогрессией ДВС-синдрома и развитием шоковых органов. Снижение перфузии жизненно важных органов развивается обычно в течение 24 часов после начала септического шока, и ее степень является важным предиктором прогноза пациентов [35, 51].

На сегодняшний день предложена новая теория регуляции септического шока, основанная на взаимосвязи активации макрофагов и каспаз. Макрофаги (дифференцированные моноциты) являются ключевыми антигенпрезентирующими клетками и представляют собой основную систему ранней защиты от патогенов в контексте септического шока. Эта субпопуляция значительно увеличивается при септическом шоке, и увеличение абсолютного количества стимулируется провоспалительными цитокинами [36, 55]. Длительное воспаление вызывает снижение митохондриальной активности за счет повышения уровня оксида азота (NO) и высвобождения супероксид-анионов, которые в сочетании образуют высокореактивный пероксинитрит.Decreased mitochondrial activity is also worsened by inflammation-triggered ROS-mediated reduced gene transcription of mitochondrial-targeted genes. У пациентов с септическим шоком повреждающий фактор (оксид азота, супероксид-анион, пероксинитрит или мтДНК) индуцирует дисфункцию электронной транспортной цепи (Electron Transport Chain – ETC) в митохондриях и увеличивает апоптоз мононуклеарных клеток периферической крови (Peripheral Blood Mononuclear Cells – РВМС) [36]. В соответствии с исследованием, проведенном  [Oliva-Martin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oliva-Martin%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033) M. J. и соавт., у пациентов с сепсисом или любой хронической инфекцией начало септического шока происходит именно из-за чрезмерной активации моноцитов. В исследовании было продемонстрировано, что каспазы, или цистеин-аспарагиновые протеазы, являются регуляторами апоптотической гибели моноцитов[34] и, следовательно, начала формирования септического шока. Каспаза-1 и каспаза-11 опосредуют врожденное иммунное распознавание патогенных микроорганизмов [22]. Было показано, что каспаза-8 является основной для дифференцировки моноцитов в макрофаги. В ходе исследования было продемонстрировано, что каспаза-8 регулирует активацию моноцитов, а ингибирование каспазы-8 приводит к снижению функционирования моноцитов и высвобождению цитокинов. Было доказано, что ингибирование каспазой-8 активирующих моноцитов способствует их гибели в результате некроптоза, что потенциально может снизить процесс пролиферации моноцитов, наблюдаемых в развитии септического шока. Блокирование активации моноцитов оказывает положительное влияние как на провоспалительную, так и на противовоспалительную фазы септического шока [29]. Каспаза-11 вызывает пироптоз, форму запрограммированной гибели клеток, и, в частности, защищает от бактериальных патогенов, которые проникают в цитозоль. During endotoxemia, however, excessive caspase-11 activation causes shock. Однако во время эндотоксемии чрезмерная активация каспазы-11 вызывает септический шок.We report that contamination of the cytoplasm by lipopolysaccharide (LPS) is the signal that triggers caspase-11 activation in mice. Проникновение в цитоплазму LPS является сигналом, который запускает активацию каспазы-11 у мышей. Specifically, caspase-11 responds to penta- and hexa-acylated lipid A, whereas tetra-acylated lipid A is not detected, providing a mechanism of evasion for cytosol-invasive *Francisella* . В частности, каспаза-11 реагирует на пента- и гексаацилированный липид A. По результатам исследования Hagar J. A. и соавт. активация пути каспазы-11 in vivo приводила к чрезвычайной чувствительности к последующему заражению LPS как у мышей дикого типа, так и у мышей с дефицитом TLR4, тогда как мыши с дефицитом каспазы-11 были относительно устойчивы [22]. Together, our data reveal a new pathway for detecting cytoplasmic LPS.На основании литературных данных можно сделать вывод, что ингибирование каспаз является прогрессирующим методом терапии септического шока[70], а диагностика уровня каспазы-11 является новым критерием развития септического шока.

Другим регулирующим механизмом формирования септического шока является система рецепторов запрограммированной смерти-1 (PD-1). Она представляет собой недавно описанный иммунорегуляторный путь, контролирующий иммунные ответы. Молекулы, связанные с PD-1, представляют собой сложную систему регуляторов, участвующих в контроле Т-клеточных ответов. This system is composed of PD-1 (CD279) and its two ligands, PD-L1 (B7-H1, CD274) and PD-L2 (B7-DC, CD273). Эта система состоит из PD-1 (CD279) и его двух лигандов, PD-L1 (B7-H1, CD274) и PD-L2 (B7-DC, CD273). These molecules belong to the B7:CD28 family [ [11](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219369/%23B11#B11) ]. Эти молекулы принадлежат к семейству B7: CD28. Предполагается, что патогены и опухолевые клетки могут использовать этот путь, чтобы «ускользать» от действия иммунных клеток хозяина [21].It has recently been shown that PD-1 knock-out mice exhibited a lower mortality in response to experimental sepsis. После начала септического шока экспрессия молекул, связанных с PD-1, увеличивается на циркулирующих моноцитах и ​​CD4+-лимфоцитах. Впервые было продемонстрировано, что типичные сепсис-индуцированные дисфункции связаны с увеличением PD-1 экспрессии на лимфоцитах CD4+(и PD-L1 в меньшей степени) и увеличением экспрессии PD-1, PD-L1 и PD-L2 на моноцитах. Увеличенные экспрессии связанных с PD-1 молекул после начала формирования септического шока связаны с иммунными дисфункциями, такими как снижение митоген-индуцированной пролиферации лимфоцитов и повышение концентрации циркулирующего интерлейкина-10. В исследовании [Guignant](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guignant%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617) C. и соавт., а также [Huang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785) X. и соавт. было показано, что у мышей с генетической недостаточностью системы PD-1 наблюдалась более низкая смертность в ответ на экспериментальный сепсис и септический шок [21, 67]. [Wilson](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wilson%20JK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29661225) J. K. и соавт. доказали, что экспрессия PD-1 и PD-L1 в CD4+ T-клетках при сепсисе и септическом шоке значительно выше, чем у здоровых лиц. Дополнительно было показано, что наблюдается более высокая экспрессия PD-1/PD-L в подмножествах лимфоцитов, связанных с состоянием памяти, то есть CD27+ B-клетках и CD27-CD4+ T-клетках [30].Memory lymphocytes are formed after encountering a specific pathogen, and are vital for generating rapid and effective immune responses upon future encounters with the same pathogen [ [18](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902875/%23CR18#CR18) ]. Исследования [Chang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chang%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680) K. и соавт. продемонстрировали, что блокада пути PD-1 восстанавливает эффекторную функцию Т-клеток, увеличивает продукцию IFN-γ, предотвращает апоптоз и улучшает выживаемость при различных патологических моделях сепсиса и септического шока [32]. Таким образом, система PD-1 может играть роль не только в развитии иммунной дисфункции, но и быть индикатором смертности от септического шока и возникновения последующих инфекционных эпизодов у таких пациентов [21, 38]. Регуляция функции врожденных иммунных клеток путем модуляции поверхностных рецепторов может быть новой стратегией для лечения септического шока [4].

Другим патогенетическим звеном, ответственным за развитие септического шока, является активация эндоканнабиноидной системы. Доказано, что эндоканнабиноидная система тесно связана с формированием септического шока. Было показано, что некоторые расстройства (травма, инфекция, сепсис, септический шок) запускают «защитную» активацию определенных каннабиноидных рецепторов CB-1 или CB-2, которые при активации способны замедлять прогрессирование этих расстройств или ослаблять симптомы [27, 36].The endocannabinoid system is an endogenous pathway which comprises two G protein-coupled (GPCRs) cannabinoid receptors (CB 1 and CB 2 ) [ [1](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B1#B1) , [2](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B2#B2) ], the endogenous membrane phospholipid-derived ligands called endocannabinoids [ [3](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B3#B3) ], the enzymes that synthesise and degrade them [ [4](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B4#B4) – [7](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B7#B7) ], and their transporters across cell membranes [ [8](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B8#B8) ]. Эндоканнабиноидная система представляет собой эндогенный путь, который включает два каннабиноидных рецептора, связанных с G-белками (G Protein Cannabinoid Receptors – GPCR) (CB-1 и CB-2), эндогенные мембранные фосфолипидные лиганды, называемые эндоканнабиноидами, ферменты, которые синтезируют и расщепляют их и белки-транспортеры [28, 37].Cannabinoid receptor 1 (CB 1 ) is expressed in the central nervous system predominantly by neurons [ [9](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B9#B9) , [10](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B10#B10) ] and modulates physiological processes, such as motor behaviour, learning, memory and cognition, and pain perception [ [11](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B11#B11) ]. CB-1 рецептор экспрессируется в центральной нервной системе преимущественно нейронами и модулирует физиологические процессы, такие как двигательное поведение, обучение, память и познание, а также восприятие боли. In contrast, cannabinoid receptor 2 (CB 2 ) is mainly expressed by immune cells in the periphery [ [12](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B12#B12) – [14](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B14#B14) ] and has been reported to possess anti-inflammatory properties in several preclinical disease models [ [15](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/%23B15#B15) ]. Напротив, CB-2 рецептор в основном экспрессируется иммунными клетками на периферии и обладает противовоспалительными свойствами [27, 29, 50]. CB-2 рецепторы являются рецепторами, связанными с Gi-белком и передающими сигналы посредством регуляции уровней цАМФ в зависимости от продолжительности активации рецептора. Было продемонстрировано, что введение агониста CB-2 вызывает апоптоз в тимоцитах и уменьшает пролиферативный потенциал Т-клеток и В-клеток [29]. Было показано также снижение экспрессии молекул адгезии, (ICAM), (VCAM), снижение уровней провоспалительных цитокинов (TNF*α*) и уменьшение проникновения нейтрофилов в очаг воспаления [28].

Вышеперечисленные механизмы регуляции и развития септического шока позволяют предложить новые методы диагностики и лечения, что повысит шанс выздоровления пациентов.

Диагностика септического шока

На сегодняшний день существуют следующие группы маркеров септического шока:

1. провоспалительные цитокины: IL-1, TNFα, IL-2, IL-4, IL-6, интерферон-γ (INF-γ), IL-17
2. противовоспалительные цитокины: IL-10, TGF-β
3. вещества клеточных повреждений и маркёры апоптоза: мочевая кислота, белки с высокой подвижностью в группе 1 (High-Mobility Group Protein B1– HMGB1) и каспаза-3

Прокальцитонин (Procalcitonin – РСТ) – один из популярных маркеров септического шока. РСТ тесно связан с воспалением, но он не специфичен для диагностики септического шока. Исследования показали, что он может быть повышен при ряде расстройств в отсутствие инфекции, особенно после травмы. Использование одного значения концентрации прокальцитонина для диагностики или прогноза септического шока нецелесообразно [19]. Исследования [Jung](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jung%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24156734) B. и соавт. доказали, что снижение уровня прокальцитонина в группе с септическим шоком на 80% по сравнению с его пиком не позволило точно предсказать ответ пациентов на антибактериальное лечение, что подтверждает несостоятельность РСТ в качестве предиктора исхода септического шока [7]. Лактат в настоящее время является следующим часто используемым прогностическим маркером. Однако существуют ограничения на использование повышенных уровней лактата в качестве диагностического показателя септического шока. Elevated lactate levels can be seen in a wide variety of conditions, such as cardiac arrest, trauma, seizure or excessive muscle activity. Повышенные уровни лактата можно наблюдать в самых разных условиях, таких как инфаркт миокарда, травма или чрезмерная мышечная активность. Elevated levels of lactate are not considered specific for either the diagnosis of sepsis, or predicting mortality, unless thoughtfully coupled with the overall clinical picture. Повышенные уровни лактата не считаются специфическими для прогнозирования смертности от септического шока [19]. В подтверждение можно привести результаты исследования Dugas A.F. и соавт., которые показывают, что почти у половины пациентов с вазопрессор-зависимым септическим шоком не был выявлен лактат, хотя в данной популяции сохранялся высокий уровень смертности. We found a significant association between lactate expressors and liver disease and between lactate expressors and positive blood cultures. Данные исследования представили значительную корреляцию между экспрессией лактата и заболеванием печени, а также между экспрессией лактата и положительными культурами крови. The use of lactatemia as the sole indicator of need for additional intravenous fluid or an end point of resuscitation in septic shock may be inadequate.Использование лактатемии в качестве единственного индикатора при септическом шоке может быть неадекватным [3]. IL-8 по результатам исследований Calfee C.S. и соавт. имеет превосходную 90-94% прогностическую ценность смерти через 28 дней у детей с септическим шоком. Однако по отношению к взрослому населению (>18 лет) с септическим шоком IL-8 не является чувствительным и специфичным (72%) [9]. Другой цитокин IL-27 также является полезным диагностическим биомаркером септического шока у пациентов младше 18 лет, но не дает аналогичных результатов в исследованиях у взрослых [37]. Данные биомаркеры плазмы крови определяются с помощью микробиологических исследований – РИФ (реакция иммуннофлюоресценции), ИФА (иммуноферментный анализ) и др. Вышеперечисленные маркеры являются неспецифичными и не обладают прогностической силой по отношению к исходу болезни, в виду этого необходима разработка новых маркеров, способных определить прогноз исхода септического шока. Normal serum values are below 0.05 ng/mL, and a value of 2.0 ng/mL suggests a significantly increased risk of sepsis and/or septic shock.

Циркулирующие гистоны плазмы крови как маркеры септического шока

Циркулирующие гистоны обнаруживаются в крови здоровых людей при низких концентрациях, но их уровень повышается у пациентов, страдающих тяжелой травмой, системным воспалением, септическим шоком или повреждением тканей [20]. Во внеклеточном пространстве гистоны действуют как DAMPs, влияя на TLRs, активируя экспрессию провоспалительных цитокинов и изменяя проницаемость фосфолипидных мембран [17]. Прежние методы обнаружения циркулирующих гистонов в крови пациентов, основанные на иммуноанализах, показывали низкую чувствительность, слабую воспроизводимость и высокую вероятность ошибок. Исследование [García-Gimenez J.L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garc%C3%ADa-Gim%C3%A9nez%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320). и соавт. показало, что новая методика, основанная на масс-спектрометрии с мечеными пептидами Spike-In, способна повысить чувствительность и специфичность данных маркеров. Also included in the 2016 definitions are measuring bilirubin and creatinine to determine progression of organ failure indicating worse prognosis.Системное высвобождение гистонов усиливает тромбоз микрососудов, снижает перфузию ткани и способствует повреждению органов [32]. The overwhelming immune response to infection can release histones into the bloodstream by several mechanisms.Подавление иммунного ответа на инфекцию может способствовать выделению гистонов в кровоток несколькими механизмами. Firstly, to fight infection by a mechanism called NETosis. Во-первых, для борьбы с инфекцией с помощью механизма, называемого NETosis (Neutrophil Extracellular Trap). During this process, histones, nucleosomes and other nuclear components are produced by neutrophils in a regulated process that leads to the formation of NETs (Neutrophil Extracellular Traps ) [35](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5587716/%23CR35#CR35) . Во время этого процесса гистоны, нуклеосомы и другие ядерные компоненты продуцируются нейтрофилами, что приводит к образованию NETs [58]. Во-вторых, гистоны могут выделяться в результате повреждения эндотелия путем индукции апоптоза нейтрофилов и других иммунных клеток [20, 43]. Исследования [Li](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229) Y. и соавт. доказали, что цитруллинированный histone H3 (Cit H3) has been identified as a component of neutrophil extracellular traps (NETs) that are produced by degranulating гистон H3 (Cit H3), формирующийся в ходе посттрансляционных модификаций под действием фермента пептидил-arginineаргинин-deiminase 4 (PAD4) can be induced by lipopolysaccharide (LPS).деиминазы 4 (Peptidyl Arginine Deiminase4– PAD4), по сравнению с сывороточными гистонами H3 и TNFα лучше отражает тяжесть шока, вызванного LPS, и потенциально может предсказывать исход. В отличие от гистонов H3 и TNFα, Cit H3 обнаруживался уже через 3 часа in vivo и in vitro после индукции LPS септического шока [69].Обнаружение циркулирующих гистонов позволяет предсказать исход пациентов с септическим шоком в течение первых 24 часов с использованием MS (Mass Spectrometry– масс-спектрометрия) [20]. In this study, the non-survivor patients presented more organ failure (refractory shock, hypoxia, coagulopathy and need for RRT) than the survivors did, as well as significantly higher levels of H3 and H2B in plasm

Лазерная десорбция с помощью ионной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) как метод диагностики возбудителей септического шока

Золотым стандартом диагностики септического шока является культура бактерий, выделенная из крови, которая является весьма специфичным и доступным в рутинной практике методом, однако его чувствительность не превышает 25-42%, а отрицательный результат не гарантирует отсутствие септического шока. К тому же время до получения результата составляет минимум 48 часов. Из-за применения антибиотиков метод часто даёт ложноотрицательный результат. Сейчас существуют более современные высокоточные методики диагностики инфекции, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), с помощью которой можно обнаружить бактериальную и грибковую ДНК в течение 1-6 часов с момента взятия образца на исследование.

Сегодня предложена современная технология определения возбудителя септического шока – лазерная десорбция с помощью ионной масс-спектрометрии (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – MALDI-TOF MS). Данный метод идентифицирует микроорганизмы из колоний, выращенных на твердой среде в течение нескольких минут с использованием очень небольшого количества реагентов [66]. На начало 2015 года в мире используется более 1500 систем MALDI Biotyper. В России установлено более 80 систем. Бактериальный или грибковый рост выделяют из посевной культуральной среды (или могут быть сконцентрированы из бульонной культуры центрифугированием в особых случаях) и наносятся непосредственно на тест-планшет MALDI. Samples are then overlaid with matrix and dried. Образцы затем покрывают матрицей (органический раствор с низкой молекулярной массой) и сушат. The plate is subsequently loaded into the MALDI-TOF MS instrument and analyzed by software associated with the respective system, allowing rapid identification of the organism. Затем планшет загружают в прибор MALDI-TOF MS и анализируют с помощью программного обеспечения, связанного с соответствующей системой, что позволяет быстро идентифицировать микроорганизм. После того, как обработанные образцы добавляются в пластину MALDI, покрываются матрицей и высушиваются, образец подвергается действию лазера. This bombardment results in the sublimation and ionization of both the sample and matrix. Данный этап приводит к сублимации и ионизации как образца, так и матрицы. These generated ions are separated based on their mass-to-charge ratio via a TOF tube, and a spectral representation of these ions is generated and analyzed by the MS software, generating an MS profile. Эти генерируемые ионы разделяются на основе их отношения массы к заряду через специальную систему, и спектральное представление этих ионов генерируется и анализируется программным обеспечением MS, генерируя профиль MS. This profile is subsequently compared to a database of reference MS spectra and matched to either identical or the most related spectra contained in the database, generating an identification for bacteria or yeast contained within the sample. Этот профиль впоследствии сравнивается с базой данных эталонных спектров МS и сопоставляется [4]. Результатом MALDI-TOF MS является видоспецифичный спектральный «отпечаток», который сравнивается с базой данных организмов, основанных на последовательностях ДНК рРНК. Используя выращивание культуры агаровых пластин, MALDI-TOF MS занимает несколько минут по сравнению с часами или днями для биохимических методов идентификации, а затраты на один изолят значительно меньше [11]. Этот метод отличают высокая производительность, эффективность и низкая цена. MALDI-TOF MS является прогрессивным методом диагностики септического шока, позволяющим значительно быстрее идентифицировать возбудителя и предсказывать прогноз пациента.

Современный взгляд на терапию септического шока

Классическими методами терапии во время септического шока являются глюкокортикостероидная и вазопрессорная поддержка. Цель глюкокортикостероидной терапии заключается в том, чтобы снизить провоспалительную фазу, развивающуюся в ходе септического шока. К основным препаратам данной группы относятся преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон и др. Главными фармакологическими эффектами глюкокортикостероидов являются противовоспалительный, противошоковый, противоаллергический, десенсибилизирующий, и иммуносуспрессивный эффекты. Повышая секрецию липокортина-1, ингибируя циклооксигеназу-2 и снижая экспрессию молекул межклеточной адгезии лейкоцитов, глюкокортикостероиды подавляют реакции воспаления. На данный момент применение глюкокортикостероидов в качестве терапии септического шока оспаривается. По результатам исследования [Venkatesh B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Venkatesh%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874). и соавт. в группе пациентов с септическим шоком применение гидрокортизона не снизило 90-дневную смертность по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо [63]. Исследования [Pedro P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=P%26%23x000f3%3Bvoa%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25928214). и соавт. показывают, что результаты стероидной терапии в группе пациентов с септическим шоком неоднозначны. Глюкокортикостероиды не увеличивали выживаемость в контрольной группе при применении в высоких дозах при лечении септического шока [45]. Другой классической схемой лечения септических пациентов является применение вазопрессоров. В исследовании [Vallabhajosyula](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vallabhajosyula%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30467807) S. и соавт., проводимом с 2010 по 2015 гг. было доказано, что объем вазопрессорной поддержки в течение первых 24 часов при септическом шоке является объективным предиктором неблагоприятных исходов [62]. Однако [Hartemink](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hartemink%20KJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21347606) K. J. и соавт. продемонстрировали, что применение различных вазопрессорных лекарственных средств способствует модуляции иммунного ответа человека. Применение β-адренергического добутамина приводит к усилению высвобождения TNFα, а применение дофамина – IL-6 [23]. В итоге данные лекарственные средства способствуют активации провоспалительного ответа. Клинические и микробиологические испытания, проводимые ранее, в основном основывались на снижении провоспалительного ответа путем разработки стратегий нейтрализации цитокинов, таких как нейтрализующие антитела или тромбогенные продукты. These strategies however cannot prevent the onset of the immunosuppressive state, and so current research is also focusing on apoptosis inhibitors to prevent lymphocyte and dendritic cell depletion [ [12](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122324/%23R12#R12) – [15](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5122324/%23R15#R15) ]. Эти стратегии не могут предотвратить возникновение иммуносупрессивного состояния в ходе развития септического шока, поэтому современные исследования также направлены на ингибиторы апоптоза для предотвращения истощения лимфоцитов и дендритных клеток. Зная, что моноциты являются вышестоящими клетками в этом процессе, а также важными модуляторами врожденного иммунного ответа, регуляция активации моноцитов может представлять альтернативу в лечении и профилактике септического шока [27]. Перспективной терапией, направленной на иммунопатогенез септического шока, можно рассматривать ингибирование каспазы-8, активацию эндоканнабиноидных рецепторов, ингибирование Cit H3**,** применение окисленного фосфолипида, сульфида водорода и белков, связывающих жирные кислоты печеночной двуустки.

Ингибирование каспазы-8

Результаты исследований [Oliva-Martin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oliva-Martin%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033) M. J. и соавт. показали, что ингибирование каспазы-8 достаточно для снижения экспрессии и высвобождения противовоспалительного цитокина IL-10, который участвует в иммуносупрессивной стадии SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) [34]. Ингибирование каспазы-8 приводит к образованию некросомы и избирательной гибели активированных моноцитов без высвобождения потенциальных DAMPs. Исследование [Midura](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Midura%20EF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26707875) E. F. и соавт. показало, что ингибирование именно каспазы-8, а не каспазы-9 лежит в основе регуляции микрочастиц. Выше говорилось о том, что существуют микрочастицы тромбоцитарного, лейкоцитарного и эндотелиального происхождения. Микрочастицы являются интактными везикулами, которые служат медиаторами межклеточной коммуникации, а также маркерами воспаления при различных заболеваниях. We have previously demonstrated that MPs can be produced at the infected foci during sepsis, are predominantly of neutrophil derivation (NDMPs) and can modulate immune cells. Ранее [Midura](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Midura%20EF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26707875) E. F. и соавт. продемонстрировали, что микрочастицы могут продуцироваться в зараженных очагах во время септического шока, поскольку они преимущественно являются производными лейкоцитов и способны модулировать активность иммунных клеток [18]. В исследовании Boisramé-Helms J. и соавт. было доказано, что микрочастицы тромбоцитарного происхождения способствуют генерацииактивных форм кислорода эндотелиальными и гладкомышечными клетками и производят супероксид-анион с помощью оксидазы никотинамидадениндинуклеотидфосфата,что способствует повреждению эндотелия [6]. В итоге, микрочастицы играют важную роль в активации коагуляционного каскада и поддержании воспаления в ходе септического шока, а ингибирование каспазы-8 приводит к нарушению их регуляции.

Эндоканнабиноиды

Выше обсуждалась связь эндоканнабиноидной системы и септического шока. Доказано, что активация рецепторов CB-2 может ослаблять нейровоспаление, защищая гистогематические барьеры. Активация этих рецепторов способна уменьшать воспаление за счет снижения экспрессии TLRs [27, 29, 36]. В исследовании [Gui](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gui%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23781122) H. и соавт. было показано, что независимо от дозы ЛПС, вызвавшей септический шок, активация CB-2 рецепторов с помощью [{"type": "entrez-nucleotide", "attrs": {"text": "GW405833 "," term\_id ":" 288331434 "," term\_text ":" GW405833 "}} их агонис](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/GW405833)тов продемонстрировала защитную роль, что проявилось в повышении выживаемости группы и снижении уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке [25].В исследовании [Tschöp](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsch%26%23x000f6%3Bp%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393) J. и соавт. было продемонстрировано, что активация CB-2 рецепторов приводила к снижению высвобождению нейтрофилов, их инфильтрации в очаге воспаления и повреждению тканей и органов [61].Зарубежные исследования показали, что CB-2 селективные агонисты являются прогрессивными терапевтическими агентами, к положительным эффектам которых относятсяThese include the relief of various kinds of pain and the treatment of pruritus, of certain types of cancer, of cough and of some neurodegenerative, immunological, inflammatory, cardiovascular, hepatic, renal and bone disorders ( [table 1](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481523/table/RSTB20110381TB1/) облегчение различных видов боли и лечение зуда, некоторых видов рака, кашля и некоторых нейродегенеративных, иммунологических, воспалительных, сердечно-сосудистых, печеночных, почечных и костных заболеваний [56]. Применение агонистов CB-2 рецепторов приводит к снижению хемотаксиса лейкоцитов и их адгезии, к снижению высвобождения провоспалительных цитокинов и синтеза свободных радикалов кислорода [59].There is also evidence, first, that CB 2 receptor activation can ameliorate neuroinflammation by protecting the blood-brain and blood-spinal cord barriers [ [67](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481523/%23RSTB20110381C67#RSTB20110381C67) , [68](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481523/%23RSTB20110381C68#RSTB20110381C68) ]), and second that activation of these receptors can reduce inflammation following spinal cord injury by lowering the expression of toll-like receptors [ [68](https://translate.google.com/translate?hl=ru&prev=_t&sl=en&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481523/%23RSTB20110381C68#RSTB20110381C68) ]). На основании литературных данных можно сделать вывод о том, что эндоканнабиоиды играют роль в ослаблении прямого цитотоксического повреждения в ходе гипервоспалительного ответа, играют роль в нормализации иммунной функции и предотвращении иммуносупрессии, связанной с септическим шоком [41].

Ингибирование Cit H3

На сегодняшний день проведены исследования Li Y. и соавт., которые объясняют потенциальную терапевтическую роль ингибиторов Cit H3. По результатам зарубежной литературы нейтрализация Cit H3 значительно улучшает выживаемость у животных с септическим шоком. Collectively, our findings indicate for the first time that Cit H3 could not only serve as a potential biomarker but also a novel therapeutic target in sepsis. Снижение уровней Cit H3 (посредством ингибирования фермента PAD4) или блокирование его действий (специфическими антителами) улучшает выживаемость в летальных моделях [68, 69]. Было показано, что ингибирование PAD4 с помощью Cl-амидина уменьшает атрофию костного мозга и тимуса, увеличивает количество врожденных иммунных клеток в костном мозге, увеличивает количество моноцитов и бактерий в печени и крови, а также ослабляет продуцирование провоспалительных цитокинов в модели септического шока [60].На основе другого исследования, проведенного [Xu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21784973) J. и соавт., внеклеточные гистоны активируют передачу сигналов TLR4 in vitro и индуцируют выработку цитокинов in vivо. Блокирование активности таких гистонов как Н3, Н4 повышают выживаемость [31].Inhibition of PAD may represent a promising therapeutic target for severe sepsis and septic shock.Впервые доказано, что Cit H3 может служить не только потенциальным маркером, но и новой терапевтической мишенью при септическом шоке [69].

Окисленный фосфолипид 1-пальмитоил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфорилхолин (oxPAPC)

Окисленный фосфолипид 1-пальмитоил-2-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфорилхолин (oxPAPC) ингибирует воспаление в макрофагах, но не в дендритных клетках. Aside from a TLR4 antagonistic role, oxPAPC binds directly to caspase-4 and caspase-11, competes with LPS binding, and consequently inhibits LPS-induced pyroptosis, IL-1β release and septic shock. Помимо антагонистической роли по отношению к TLR4, oxPAPC связывается непосредственно с каспазой-4 и каспазой-11, конкурирует с LPS-связыванием и, следовательно, ингибирует LPS-индуцированный пироптоз, высвобождение IL-1β и в конечно итоге развитие септического шока. Therefore, oxPAPC and its derivatives might provide a basis for therapies that target non-canonical inflammasomes during Gram-negative bacterial sepsis. Следовательно, oxPAPC и его производные могут служить основой для терапии, направленной на неканонические воспалительные заболевания во время грамотрицательного бактериального септического шока [12, 65]. Однако результаты исследований [Ke](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ke%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438) Y. и соавт. говорят о том, что существуют новые альтернативные, независимые от TLR противовоспалительные эффекты oxPAPC в моделях LPS-индуцированного септического шока. Описана oxPAPC-индуцированная стимуляция продукции липоксина-4 путем воздействия на легочные эндотелиальные рецепторы. Липоксин-4 является продуктом метаболизма арахидоновой кислоты, которая через синтез ряда простагландинов влияет на воспаление [72]. Выше перечисленные механизмы oxPAPC следует связывать с его низкими концентрациями. Напротив, более высокие концентрации oxPAPC приводят к дисфункции эндотелиального барьера, и механизмы, лежащие в основе этой дисфункции, остаются до конца не изученными [44]. Таким образом, oxPAPC является потенциальной терапевтической мишенью в модели септического шока, однако следует продолжать изучение его механизмов.

Сульфид водорода (H2S)

Многочисленные исследования показали, что сульфид водорода (H2S) может быть включён в терапию септического шока, оказывая потенциальное воздействие на ишемию/реперфузионное повреждение во многих органах и метаболические заболевания путем ингибирования воспаления и окислительного стресса [1, 71, 73]. Сероводород синтезируется из L-цистеина аминокислоты через витамин-B6-зависимую цистатионин-β-синтазу или цистатионин-γ-лиазу. H2S легко диффундирует в гладкие мышцы сосудов, а при низких концентрациях может иметь цитопротекторные эффекты. На основании исследований [Fox](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fox%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679296) B. и соавт. NaSH и Na2S (доноры H2S) активируют синтез глутатиона через γ-глутамилцистеинсинтетазу, увеличивают поглощение цистеина в нейрональных клетках и активируют передачу сигналов Nrf-2, тем самым обеспечивая цитопротекцию. Было показано, что GYY4137 (донор H2S) ингибирует синтез провоспалительных медиаторов TNFα, IL-6, IL-1β, PGE2 и NO в LPS-стимулированных мышиных макрофагах и секрецию IL-8 in vitro [8]. Сульфид водорода оказывает существенное влияние на снижение воспалительной реакции, что может применяться в качестве ингибирования развития септического шока.

Fasciola hepatica (печеночная двуустка)

Fasciola hepatica – печёночная двуустка, или печёночная фасциола, или обыкновенная фасциола – вид [плоских червей](https://ru.wikipedia.org/wiki/Platyhelminthes) из класса [трематод](https://ru.wikipedia.org/wiki/Trematoda) (Trematoda). Белки, связывающие жирные кислоты F. hepatica (Fatty-Acid-Binding Proteins – FABP), представляют собой иммуногенные белки с молекулярной массой от 12 до 15 кДа, которые играют важную роль в получении питательных веществ и выживании паразитов в организме млекопитающего. Because liver flukes express a highly reduced lipid metabolism, flukes are unable to synthesize long-chain fatty acids and steroids *de novo* and are unable to process lipids by β-oxidation.Впервые было показано, что белки паразитического червя Fh12, Fh15 являются отличными кандидатами для разработки лекарств против септического шока и его осложнений. Исследования [Martin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martin%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25780044) I. и соавт. показали, что добавление Fh12 в мышиные макрофаги за 1 ч до стимуляции LPS значительно подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов TNFα и IL1-β, но увеличивает популяцию крупных перитонеальных макрофагов [26, 40, 47]. Помимо ингибирующего действия по отношению к высвобождению цитокинов, FABP оказывают созревающий эффект на дендритные клетки [64]. Fh12 способен подавлять активацию NF-κB при добавлении в культуру до или через 4 часа после стимуляции LPS, что подтверждает профилактический и терапевтический потенциал белков, связывающих жирные кислоты F. hepatica, для предотвращения генерализованного воспаления с такими осложнениями как септический шок [26].The present study aimed to demonstrate that Fh15 could exert a similar anti-inflammatory effect *in vivo* using a mouse model of septic shock.

Заключение

Септический шок является сложным поликаузуальным процессом, включающим в себя изменения как физиологических, так и иммунных реакций организма человека. Принимая во внимание рассмотренные выше иммунопатологические механизмы развития септического шока, следует выделить диагностику и терапию, направленную на ингибирование апоптоза, истощение лимфоцитов и дендритных клеток. Ранее проводимые исследования основывались на снижении провоспалительного ответа путем нейтрализации цитокинов, что не предотвращало иммуносупрессии в ходе септического шока. Модуляция иммунного ответа благодаря активации воспалительных каспаз, эндоканнабиноидной системы и PD-1 играет важную роль в иммунопатогенезе септического шока. Затронутые в обзоре вопросы требуют дальнейшего изучения, что позволит разработать новые подходы к диагностике и терапии септического шока.

Список литературы/References

1. Ahmad A., Olah G., Szczesny B., Wood M. E., Whiteman M., Szabo C. AP39, a mitochondrially targeted hydrogen sulfide donor, exerts protective effects in renal epithelial cells subjected to oxidative stress in vitro and in acute renal injury in vivo. Shock*.* 2015; no. 45(1):pp. 88–97.
2. [Amalakuhan B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amalakuhan%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Habib SA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Habib%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Mangat M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mangat%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Reyes LF](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reyes%20LF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Rodriguez AH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodriguez%20AH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Hinojosa CA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hinojosa%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Soni NJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soni%20NJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Gilley RP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gilley%20RP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Bustamante CA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bustamante%20CA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Anzueto A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anzueto%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Levine SM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Levine%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Peters JI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peters%20JI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Aliberti S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aliberti%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Sibila O](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sibila%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Chalmers JD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chalmers%20JD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Torres A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Torres%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Waterer GW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Waterer%20GW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Martin-Loeches I](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martin-Loeches%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Bordon J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bordon%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Blanquer J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blanquer%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Sanz F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sanz%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Marcos PJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Marcos%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Rello J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rello%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Ramirez J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramirez%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Solé-Violán J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sol%C3%A9-Viol%C3%A1n%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Luna CM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Luna%20CM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Feldman C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Feldman%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Witzenrath M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Witzenrath%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Wunderink RG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wunderink%20RG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Stolz D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stolz%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Wiemken TL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wiemken%20TL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Shindo Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shindo%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Dela Cruz CS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dela%20Cruz%20CS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Orihuela CJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Orihuela%20CJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021), [Restrepo MI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Restrepo%20MI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27701021). Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis. [Cytokine.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27701021) 2016 Dec; no. 88:pp. 267-273.
3. [Andrea Freyer Dugas](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?anno=2&depth=1&hl=ru&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DDugas%2520AF%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D22440322&xid=17259,15700021,15700124,15700186,15700190,15700201,15700248&usg=ALkJrhjk5ZfcHmcMl1amfFO0y7uWxjuKgA), [Julie Mackenhauer](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?anno=2&depth=1&hl=ru&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DMackenhauer%2520J%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D22440322&xid=17259,15700021,15700124,15700186,15700190,15700201,15700248&usg=ALkJrhi9baG8Y26P2rn5x-YsdUfoRwYSNg), [Justin D. Salciccioli](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?anno=2&depth=1&hl=ru&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DSalciccioli%2520JD%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D22440322&xid=17259,15700021,15700124,15700186,15700190,15700201,15700248&usg=ALkJrhgbP1FAvtHiVLzV_MmIRgqA2qYQUA), [Michael N. Cocchi](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?anno=2&depth=1&hl=ru&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DCocchi%2520MN%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D22440322&xid=17259,15700021,15700124,15700186,15700190,15700201,15700248&usg=ALkJrhidGayYEsDEFzbjxshjEjKjdX9rfg), [Shiva Gautam](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?anno=2&depth=1&hl=ru&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DGautam%2520S%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D22440322&xid=17259,15700021,15700124,15700186,15700190,15700201,15700248&usg=ALkJrhho5Pt7rvgWflPw0nrl-JYQfIz1fQ), and [Michael W. Donnino](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?anno=2&depth=1&hl=ru&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DDonnino%2520MW%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D22440322&xid=17259,15700021,15700124,15700186,15700190,15700201,15700248&usg=ALkJrhhMLbD3DW385obw63iaM1tpSKBC-g). Prevalence and characteristics of nonlactate and lactate expressors in septic shock. [J Crit Care.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=22440322) [2012 авг;](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=22440322) [2012 Aug;](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=22440322) [27 (4): 344–350.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=22440322) no. [27(4): pp. 344–350.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=22440322)
4. [Andrew E. Clark](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clark%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23824373), [Erin J. Kaleta](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kaleta%20EJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23824373), [Amit Arora](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arora%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23824373), and [Donna M. Wolk](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wolk%20DM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23824373). Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry: a Fundamental Shift in the Routine Practice of Clinical Microbiology. [Clin Microbiol Rev](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3719498/). 2013 Jul; no. 26(3): pp. 547–603.
5. [Aurélie Thooft](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thooft%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21936903), [Raphaël Favory](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Favory%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21936903), [Diamantino Ribeiro Salgado](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Salgado%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21936903), [Fabio S Taccone](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Taccone%20FS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21936903), [Katia Donadello](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Donadello%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21936903), [Daniel De Backer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De%20Backer%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21936903), [Jacques Creteur](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Creteur%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21936903), and [Jean-Louis Vincent](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vincent%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21936903). Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. [Crit Care](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3334768/). 2011; no. 15(5): R222. doi: [10.1186/cc10462](https://dx.doi.org/10.1186%2Fcc10462)
6. [Boisramé-Helms J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boisram%C3%A9-Helms%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660), [Delabranche X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Delabranche%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660), [Degirmenci SE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Degirmenci%20SE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660), [Zobairi F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zobairi%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660), [Berger A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berger%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660), [Meyer G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Meyer%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660), [Burban M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Burban%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660), [Mostefai HA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mostefai%20HA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660), [Levy B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Levy%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660), [Toti F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Toti%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660), [Meziani F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Meziani%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24108660). Pharmacological modulation of procoagulant microparticles improves haemodynamic dysfunction during septic shock in rats. [Thromb Haemost.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108660) 2014 Jan; no. 111(1):pp. 154-164.
7. [Boris Jung](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jung%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24156734), [Nicolas Molinari](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Molinari%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24156734), [Mourad Nasri](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nasri%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24156734), [Zied Hajjej](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hajjej%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24156734), [Gerald Chanques](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chanques%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24156734), [Helene Jean-Pierre](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jean-Pierre%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24156734), [Fabrizio Panaro](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Panaro%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24156734), and [Samir Jaber](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jaber%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24156734). Procalcitonin biomarker kinetics fails to predict treatment response in perioperative abdominal infection with septic shock. [Crit Care](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4056026/). 2013; no. 17(5): R255. doi: [10.1186/cc13082](https://dx.doi.org/10.1186%2Fcc13082)
8. [Bridget Fox](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fox%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679296), [Jan-Thorsten Schantz](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schantz%20JT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679296), [Richard Haigh](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Haigh%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679296), [Mark E Wood](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wood%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679296), [Phillip K Moore](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moore%20PK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679296), [Nick Viner](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Viner%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679296), [Jeremy P E Spencer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Spencer%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679296), [Paul G Winyard](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Winyard%20PG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21679296), and Matthew Whiteman. Inducible hydrogen sulfide synthesis in chondrocytes and mesenchymal progenitor cells: is H2S a novel cytoprotective mediator in the inflamed joint? [J Cell Mol Med](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3822858/). 2012 Apr; no. 16(4): pp. 896–910.
9. [Carolyn S. Calfee](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Calfee%20CS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20386309), [B. Taylor Thompson](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thompson%20BT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20386309), [Polly E. Parsons](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Parsons%20PE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20386309), [Lorraine B. Ware](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ware%20LB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20386309), [Michael A. Matthay](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Matthay%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20386309), and [Hector R. Wong](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wong%20HR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20386309). Plasma IL-8 is not an effective risk stratification tool for adults with vasopressor-dependent septic shock. [Crit Care Med. 2010 Jun; no. 38(6): pp. 1436–1441.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=20386309)
10. [Céline Vaure](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vaure%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25071777) and [Yuanqing Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25071777). A Comparative Review of Toll-Like Receptor 4 Expression and Functionality in Different Animal Species. [Front Immunol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4090903/). 2014; no. 5: p. 316.
11. [Cho H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cho%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28270040), [Lee ES](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20ES%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28270040), [Lee YS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20YS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28270040), [Kim YJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20YJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28270040), [Sohn CH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sohn%20CH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28270040), [Ahn S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ahn%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28270040), [Seo DW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Seo%20DW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28270040), [Lee JH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20JH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28270040), [Kim WY](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kim%20WY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28270040), [Lim KS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lim%20KS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28270040). Predictors of septic shock in initially stable patients with pyogenic liver abscess. [Scand J Gastroenterol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28270040) 2017 May; no. 52(5):pp. 589-594.

# [Chu LH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chu%20LH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29520027), [Indramohan M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Indramohan%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29520027), [Ratsimandresy RA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ratsimandresy%20RA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29520027), [Gangopadhyay A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gangopadhyay%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29520027), [Morris EP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Morris%20EP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29520027), [Monack DM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Monack%20DM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29520027), [Dorfleutner A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dorfleutner%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29520027), [Stehlik C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stehlik%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29520027). The oxidized phospholipid oxPAPC protects from septic shock by targeting the non-canonical inflammasome in macrophages. [Nat Commun.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+oxidized+phospholipid+oxPAPC+protects+from+septic+shock+by+targeting+the+non-canonical+inflammasome+in+macrophages) 2018 Mar 8; no. 9(1):p. 996.

1. [Connie H. Y. Wong](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wong%20CH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23770641), [Craig N. Jenne](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jenne%20CN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23770641), [Björn Petri](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Petri%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23770641), [Navina L. Chrobok](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chrobok%20NL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23770641), and [Paul Kubes](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kubes%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23770641). Nucleation of platelets with bloodborne pathogens on Kupffer cell precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. [Nat Immunol. 2013 Aug; no. 14(8): pp. 785–792.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=23770641)
2. [Delabranche X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Delabranche%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Boisramé-Helms J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boisram%C3%A9-Helms%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Asfar P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Asfar%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Berger A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berger%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Mootien Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mootien%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Lavigne T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lavigne%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Grunebaum L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grunebaum%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Lanza F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lanza%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Gachet C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gachet%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Freyssinet JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Freyssinet%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Toti F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Toti%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890), [Meziani F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Meziani%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23793890). Microparticles are new biomarkers of septic shock-induced disseminated intravascular coagulopathy. [Intensive Care Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23793890) 2013 Oct; no. 39(10):pp. 1695-1703.

# Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008; no. 36:pp. 296–327.

1. Donald M. Yealy, John A. Kellum, David T. Huang, Amber E. Barnato, Lisa A. Weissfeld, Francis Pike, Thomas Terndrup, Henry E. Wang, Peter C. Hou, Frank LoVecchio, Michael R. Filbin, Nathan I. Shapiro, Derek C. Angus. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. [N Engl J Med. 2014 May 1; no. 370(18): pp. 1683–1693.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=24635773)
2. [Eleanor Silk](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Silk%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28542146), [Hailin Zhao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhao%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28542146), [Hao Weng](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weng%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28542146), and [Daqing Ma](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ma%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28542146). The role of extracellular histone in organ injury. [Cell Death Dis](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5520745/). 2017 May; no. 8(5): e2812. doi: [10.1038/cddis.2017.52](https://dx.doi.org/10.1038%2Fcddis.2017.52)
3. [Emily F. Midura](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Midura%20EF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26707875), [Priya S. Prakash](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prakash%20PS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26707875), [Bobby L. Johnson, III](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Johnson%20BL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26707875), [Teresa C. Rice](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rice%20TC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26707875), [Natalia Kunz](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kunz%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26707875), and [Charles C. Caldwell](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Caldwell%20CC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26707875). Impact of Caspase-8 and PKA in regulating neutrophil-derived microparticle generation. [Biochem Biophys Res Commun. 2016 Jan 22; no. 469(4): pp.917–922.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=26707875)

# [Fan SL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fan%20SL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27387712), [Miller NS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miller%20NS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27387712), [Lee J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27387712), [Remick DG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Remick%20DG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27387712). Diagnosing sepsis - The role of laboratory medicine. [Clin Chim Acta.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sepsis+is+the+host+response+to+microbial+pathogens+resulting+in+significant+morbidity+and+mortality.+An+accurate+and+timely+diagnosis+of+sepsis+allows+prompt+and+appropriate+treatment.) 2016 Sep 1; no. 460:pp. 203-210.

# [García-Giménez JL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garc%C3%ADa-Gim%C3%A9nez%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Romá-Mateo C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rom%C3%A1-Mateo%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Carbonell N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carbonell%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Palacios L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Palacios%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Peiró-Chova L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peir%C3%B3-Chova%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [García-López E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garc%C3%ADa-L%C3%B3pez%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [García-Simón M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garc%C3%ADa-Sim%C3%B3n%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Lahuerta R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lahuerta%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Gimenez-Garzó C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gimenez-Garz%C3%B3%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Berenguer-Pascual E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berenguer-Pascual%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Mora MI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mora%20MI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Valero ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Valero%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Alpízar A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alp%C3%ADzar%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Corrales FJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Corrales%20FJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Blanquer J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blanquer%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320), [Pallardó FV](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pallard%C3%B3%20FV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28878320). A new mass spectrometry-based method for the quantification of histones in plasma from septic shock patients. [Sci Rep.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=The+aim+of+this+study+was+to+develop+a+novel+method+to+detect+circulating+histones+H3+and+H2B+in+plasma+based+on+multiple+reaction+monitoring+targeted+mass+spectrometry+and+a+multiple+reaction) 2017 Sep 6; no. 7(1): p.10643.

# [Guignant C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guignant%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Lepape A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lepape%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Huang X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Kherouf H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kherouf%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Denis L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Denis%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Poitevin F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Poitevin%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Malcus C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Malcus%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Chéron A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ch%C3%A9ron%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Allaouchiche B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Allaouchiche%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Gueyffier F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gueyffier%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Ayala A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ayala%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Monneret G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Monneret%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617), [Venet F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Venet%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21418617). Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. [Crit Care.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Programmed+death-1+levels+correlate+with+increased+mortality%2C+nosocomial+infection+and+immune+dysfunctions+in+septic+shock+patients) 2011; no. 15(2):R99. doi: 10.1186/cc10112.

# [Hagar JA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hagar%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24031018), [Powell DA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Powell%20DA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24031018), [Aachoui Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Aachoui%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24031018), [Ernst RK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ernst%20RK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24031018), [Miao EA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miao%20EA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24031018). Cytoplasmic LPS activates caspase-11: implications in TLR4-independent endotoxic shock. [Science.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cytoplasmic+LPS+activates+caspase-11%3A+implications+in+TLR4-independent+endotoxic+shock) 2013 Sep 13; no. 341(6151):pp. 1250-1253.

# [Hartemink KJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hartemink%20KJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21347606), [Groeneveld AB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Groeneveld%20AB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21347606). Vasopressors and inotropes in the treatment of human septic shock: effect on innate immunity? [Inflammation.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vasopressors+and+Inotropes+in+the+Treatment+of+Human+Septic+Shock%3A+Effect+on+Innate+Immunity%3F) 2012 Feb; no. 35(1):pp. 206-213.

1. [Hector R. Wong](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wong%20HR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Natalie Z. Cvijanovich](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cvijanovich%20NZ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Nick Anas](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anas%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289),[Geoffrey L. Allen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Allen%20GL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Neal J. Thomas](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thomas%20NJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Michael T. Bigham](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bigham%20MT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Scott L. Weiss](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Weiss%20SL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Julie Fitzgerald](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fitzgerald%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Paul A. Checchia](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Checchia%20PA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Keith Meyer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Meyer%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Michael Quasney](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quasney%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Mark Hall](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hall%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Rainer Gedeit](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gedeit%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Robert J. Freishtat](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Freishtat%20RJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Jeffrey Nowak](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nowak%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Shekhar S. Raj](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Raj%20SS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Shira Gertz](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gertz%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Kelli Howard](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Howard%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Kelli Harmon](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Harmon%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Patrick Lahni](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lahni%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Erin Frank](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Frank%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), [Kimberly W. Hart](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hart%20KW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289), and [Christopher J. Lindsell](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lindsell%20CJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26844289). Prospective Testing and Redesign of a Temporal Biomarker Based Risk Model for Patients With Septic Shock: Implications for Septic Shock Biology. [EBioMedicine.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prospective+Testing+and+Redesign+of+a+Temporal+Biomarker+Based+Risk+Model+for+Patients+With+Septic+Shock%3A+Implications+for+Septic+Shock+Biology) 2015 Nov 22; no. 2(12):pp. 2087-2093
2. [Huan Gui](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gui%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23781122),[Yang Sun](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sun%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23781122),[Zhu-Min Luo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Luo%20ZM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23781122),[Ding-Feng Su](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Su%20DF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23781122),[Sheng-Ming Dai](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dai%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23781122), and [Xia Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23781122). Cannabinoid Receptor 2 Protects against Acute Experimental Sepsis in Mice. [Mediators Inflamm](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3679685/). 2013; no. 2013: p. 741303.
3. [Ivelisse Martin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martin%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25780044), [Kimberly Cabán-Hernández](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cab%26%23x000e1%3Bn-Hern%26%23x000e1%3Bndez%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25780044), [Olgary Figueroa-Santiago](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Figueroa-Santiago%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25780044), and [Ana M. Espino](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Espino%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25780044). Fasciola hepatica fatty acid binding protein inhibits TLR4 activation and suppresses the inflammatory cytokines induced by LPS in vitro and in vivo. [J Immunol. 2015 Apr 15; no. 194(8): pp. 3924–3936.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=25780044)
4. [J. Daniel Lafreniere](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lafreniere%20JD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29104224) and [Christian Lehmann](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lehmann%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29104224). Parameters of the Endocannabinoid System as Novel Biomarkers in Sepsis and Septic Shock. [Metabolites.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Parameters+of+the+Endocannabinoid+System+as+Novel+Biomarkers+in+Sepsis+and+Septic+Shock) 2017 Nov 1; no. 7(4). doi: [10.3390/metabo7040055](https://dx.doi.org/10.3390%2Fmetabo7040055)
5. [J. Sardinha](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sardinha%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24803745),[M. E. M. Kelly](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kelly%20ME%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24803745),[J. Zhou](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhou%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24803745),and [C. Lehmann](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lehmann%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24803745). Experimental Cannabinoid 2 Receptor-Mediated Immune Modulation in Sepsis. [Mediators Inflamm](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3997158/). 2014; no. 2014: p.978678.
6. [Juan Zhou](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhou%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27597829), [Ian Burkovskiy](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Burkovskiy%20I%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27597829), [Hyewon Yang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yang%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27597829), [Joel Sardinha](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sardinha%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27597829), and [Christian Lehmann](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lehmann%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27597829). CB2 and GPR55 Receptors as Therapeutic Targets for Systemic Immune Dysregulation. [Front Pharmacol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4992728/). 2016; no. 7: p. 264.
7. [Julie K. Wilson](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wilson%20JK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29661225), [Yuan Zhao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhao%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29661225),[Mervyn Singer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singer%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29661225), [Jo Spencer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Spencer%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29661225), and [Manu Shankar-Hari](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shankar-Hari%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29661225). Lymphocyte subset expression and serum concentrations of PD-1/PD-L1 in sepsis - pilot study. [Crit Care](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5902875/). 2018; no. 22: p. 95.
8. [Jun Xu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21784973), [Xiaomei Zhang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21784973), [Marc Monestier](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Monestier%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21784973), [Naomi L. Esmon](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Esmon%20NL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21784973), and [Charles T. Esmon](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Esmon%20CT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21784973). Extracellular histones are mediators of death through TLR2 and TLR4 in mouse fatal liver injury. J Immunol. 2011 Sep 1; no. 187(5): pp. 2626–2631.
9. [Katherine Chang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chang%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [Catherine Svabek](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Svabek%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [Cristina Vazquez-Guillamet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vazquez-Guillamet%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [Bryan Sato](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sato%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [David Rasche](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rasche%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [Strother Wilson](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wilson%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [Paul Robbins](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Robbins%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680),[Nancy Ulbrandt](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ulbrandt%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [JoAnn Suzich](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Suzich%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [Jonathan Green](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Green%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [Andriani C Patera](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Patera%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [Wade Blair](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Blair%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), [Subramaniam Krishnan](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Krishnan%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680), and [Richard Hotchkiss](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hotchkiss%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24387680). Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. [Crit Care](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4056005/). 2014; no. 18(1): R3. doi: [10.1186/cc13176](https://dx.doi.org/10.1186%2Fcc13176)
10. [Maestraggi Q](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maestraggi%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28589148), [Lebas B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lebas%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28589148), [Clere-Jehl R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Clere-Jehl%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28589148), [Ludes PO](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ludes%20PO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28589148), [Chamaraux-Tran TN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chamaraux-Tran%20TN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28589148), [Schneider F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schneider%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28589148), [Diemunsch P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diemunsch%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28589148), [Geny B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Geny%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28589148), [Pottecher J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pottecher%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28589148). Skeletal Muscle and Lymphocyte Mitochondrial Dysfunctions in Septic Shock Trigger ICU-Acquired Weakness and Sepsis-Induced Immunoparalysis. [Biomed Res Int.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Skeletal+Muscle+and+Lymphocyte+Mitochondrial+Dysfunctions+in+Septic+Shock+Trigger+ICU-Acquired+Weakness+and+Sepsis-Induced+Immunoparalysis) 2017; no. 2017: p.7897325.
11. [Maria Jose Oliva-Martin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oliva-Martin%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033), [Luis Ignacio Sanchez-Abarca](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sanchez-Abarca%20LI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033), [Johanna Rodhe](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodhe%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033), [Alejandro Carrillo-Jimenez](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carrillo-Jimenez%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033), [Pinelopi Vlachos](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vlachos%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033), [Antonio Jose Herrera](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Herrera%20AJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033), [Albert Garcia-Quintanilla](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Garcia-Quintanilla%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033), [Teresa Caballero-Velazquez](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Caballero-Velazquez%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033), [Jose Antonio Perez-Simon](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perez-Simon%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033), [Bertrand Joseph](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Joseph%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033), and [Jose Luis Venero](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Venero%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27250033). Caspase-8 inhibition represses initial human monocyte activation in septic shock model. [Oncotarget.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Caspase-8+inhibition+represses+initial+human+monocyte+activation+in+septic+shock+model) 2016 Jun 21; no. 7(25):pp. 37456-37470
12. [McKinley TO](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McKinley%20TO%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26529663), [McCarroll T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McCarroll%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26529663), [Gaski GE](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gaski%20GE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26529663), [Frantz TL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Frantz%20TL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26529663), [Zarzaur BL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zarzaur%20BL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26529663), [Terry C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Terry%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26529663), [Steenburg SD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Steenburg%20SD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26529663). Shock volume: a patient-specific index that predicts transfusion requirements and organ dysfunction in multiply injured patients. [Shock.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26529663) 2016 Feb; no. 45(2):pp. 126-32
13. [Merz TM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Merz%20TM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28591158), [Pereira AJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pereira%20AJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28591158), [Schürch R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sch%C3%BCrch%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28591158), [Schefold JC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Schefold%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28591158), [Jakob SM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jakob%20SM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28591158), [Takala J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Takala%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28591158), [Djafarzadeh S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Djafarzadeh%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28591158). Mitochondrial function of immune cells in septic shock: A prospective observational cohort study. [PLoS One.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28591158) 2017 Jun 7; no. 12(6):e0178946.doi: [10.1371/journal.pone.0178946](https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0178946)
14. [Monserrat J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Monserrat%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23721745), [de Pablo R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Pablo%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23721745), [Diaz-Martín D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Diaz-Mart%C3%ADn%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23721745), [Rodríguez-Zapata M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodr%C3%ADguez-Zapata%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23721745), [de la Hera A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20la%20Hera%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23721745), [Prieto A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prieto%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23721745), [Alvarez-Mon M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alvarez-Mon%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23721745). Early alterations of B cells in patients with septic shock. [Crit Care.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23721745) 2013 May 30; no. 17(3):R105. doi: 10.1186/cc12750.
15. [Morgane Gossez](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gossez%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30470767), [Thomas Rimmelé](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rimmel%26%23x000e9%3B%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30470767), [Thibault Andrieu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Andrieu%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30470767), [Sophie Debord](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Debord%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30470767), [Frédérique Bayle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bayle%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30470767), [Christophe Malcus](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Malcus%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30470767), [Françoise Poitevin-Later](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Poitevin-Later%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30470767), [Guillaume Monneret](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Monneret%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30470767), and [Fabienne Venet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Venet%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30470767). Proof of concept study of mass cytometry in septic shock patients reveals novel immune alterations. [Sci Rep](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6251894/). 2018; no. 8: p. 17296.
16. [Nikolay N. Kuzmich](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kuzmich%20NN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28976923), [Konstantin V. Sivak](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sivak%20KV%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28976923), [Vladimir N. Chubarev](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chubarev%20VN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28976923), [Yury B. Porozov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Porozov%20YB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28976923), [Tatiana N. Savateeva-Lyubimova](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Savateeva-Lyubimova%20TN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28976923), and [Francesco Peri](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Peri%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28976923). TLR4 Signaling Pathway Modulators as Potential Therapeutics in Inflammation and Sepsis. [Vaccines (Basel)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5748601/). 2017 Dec; no. 5(4): p. 34.
17. [Olgary Figueroa-Santiago](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Figueroa-Santiago%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25225247) and [Ana M. Espino](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Espino%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25225247). Fasciola hepatica Fatty Acid Binding Protein Induces the Alternative Activation of Human Macrophages. [Infect Immun](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4249263/). 2014 Dec; no. 82(12): pp. 5005–5012.
18. [Partha Mukhopadhyay](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mukhopadhyay%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19969072), [Mohanraj Rajesh](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rajesh%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19969072), [Hao Pan](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pan%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19969072), [Vivek Patel](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Patel%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19969072), [Bani Mukhopadhyay](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mukhopadhyay%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19969072), [Sándor Bátkai](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=B%26%23x000e1%3Btkai%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19969072), [Bin Gao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gao%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19969072), [György Haskó](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hask%26%23x000f3%3B%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19969072), and [Pál Pacher](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pacher%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19969072). Cannabinoid-2 receptor limits inflammation, oxidative/nitrosative stress and cell death in nephropathy. [Free Radic Biol Med. 2010 Feb 1; no. 48(3): pp. 457–467.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=19969072)
19. [Pavon A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pavon%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Binquet C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Binquet%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Kara F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kara%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Martinet O](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martinet%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Ganster F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ganster%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Navellou JC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Navellou%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Castelain V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Castelain%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Barraud D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Barraud%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Cousson J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cousson%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Louis G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Louis%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Perez P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perez%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Kuteifan K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kuteifan%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Noirot A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Noirot%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Badie J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Badie%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Mezher C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mezher%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Lessire H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lessire%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Quantin C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quantin%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Abrahamowicz M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abrahamowicz%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127), [Quenot JP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quenot%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23963127); [EPIdemiology of Septic Shock (EPISS) Study Group](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=EPIdemiology%20of%20Septic%20Shock%20(EPISS)%20Study%20Group%5BCorporate%20Author%5D). Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study. [Crit Care Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23963127) 2013 Nov; no. 41(11):pp. 2600-2609
20. [Peter Szatmary](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Szatmary%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30085397),[Wei Huang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30085397),[David Criddle](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Criddle%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30085397),[Alexei Tepikin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tepikin%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30085397),and [Robert Sutton](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sutton%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30085397). Biology, role and therapeutic potential of circulating histones in acute inflammatory disorders. [J Cell Mol Med](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156248/). 2018 Oct; no. 22(10): pp. 4617–4629.
21. [Polat G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Polat%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28416934), [Ugan RA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ugan%20RA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28416934), [Cadirci E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cadirci%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28416934), [Halici Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Halici%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28416934). Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. [Eurasian J Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28416934) 2017 Feb; no. 49(1):pp. 53-58.
22. [Póvoa P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=P%C3%B3voa%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25928214), [Salluh JI](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Salluh%20JI%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25928214), [Martinez ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martinez%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25928214), [Guillamat-Prats R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Guillamat-Prats%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25928214), [Gallup D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gallup%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25928214), [Al-Khalidi HR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Al-Khalidi%20HR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25928214), [Thompson BT](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thompson%20BT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25928214), [Ranieri VM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ranieri%20VM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25928214), [Artigas A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Artigas%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25928214). Clinical impact of stress dose steroids in patients with septic shock: insights from the PROWESS-Shock trial. [Crit Care.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25928214) 2015 Apr 28; no. 19:p. 193.
23. [Quenot JP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quenot%20JP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Binquet C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Binquet%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Kara F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kara%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Martinet O](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martinet%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Ganster F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ganster%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Navellou JC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Navellou%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Castelain V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Castelain%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Barraud D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Barraud%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Cousson J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cousson%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Louis G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Louis%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Perez P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perez%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Kuteifan K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kuteifan%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Noirot A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Noirot%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Badie J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Badie%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Mezher C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mezher%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Lessire H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lessire%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510), [Pavon A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pavon%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23561510). The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. [Crit Care.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23561510) 2013 Apr 25; no. 17(2):R65doi: [10.1186/cc12598](https://dx.doi.org/10.1186%2Fcc12598)

# [Ramos-Benitez MJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramos-Benitez%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30567900), [Ruiz-Jimenez C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruiz-Jimenez%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30567900), [Rosado-Franco JJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosado-Franco%20JJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30567900), [Ramos-Pérez WD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ramos-P%C3%A9rez%20WD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30567900), [Mendez LB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mendez%20LB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30567900), [Osuna A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Osuna%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30567900), [Espino AM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Espino%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30567900). Fh15 Blocks the Lipopolysaccharide-Induced Cytokine Storm While Modulating Peritoneal Macrophage Migration and CD38 Expression within Spleen Macrophages in a Mouse Model of Septic Shock. [mSphere.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fh15+Blocks+the+Lipopolysaccharide-Induced+Cytokine+Storm+While+Modulating+Peritoneal+Macrophage+Migration+and+CD38+Expression+within+Spleen+Macrophages+in+a+Mouse+Model+of+Septic+Shock) 2018 Dec 19; no. 3(6). doi: [10.1128/mSphere.00548-18](https://dx.doi.org/10.1128%2FmSphere.00548-18)

1. [Regis Goulart Rosa](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rosa%20RG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24804223), [Luciano Zubaran Goldani](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goldani%20LZ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24804223). Aetiology of Bacteraemia as a Risk Factor for Septic Shock at the Onset of Febrile Neutropaenia in Adult Cancer Patients. [Biomed Res Int](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3977522/). 2014; no. 2014: p. 561020

# [Riché F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rich%C3%A9%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29467023), [Chousterman BG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chousterman%20BG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29467023), [Valleur P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Valleur%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29467023), [Mebazaa A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mebazaa%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29467023), [Launay JM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Launay%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29467023), [Gayat E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gayat%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29467023). Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. [Crit Care.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=We+conducted+a+prospective%2C+single-center%2C+observational+study+in+the+surgical+ICU+of+a+university+hospital.+Eighty-six+consecutive+patients+admitted+for+septic+shock+of+abdominal+origin+were+included+in+this+study) 2018 Feb 21; no. 22(1):p. 42

1. [Roger G. Pertwee](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pertwee%20RG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23108552). Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. [Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481523/). 2012 Dec 5; no. 367(1607): pp. 3353–3363.
2. [Sakr Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sakr%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15343008), [Dubois MJ](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dubois%20MJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15343008), [De Backer D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=De%20Backer%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15343008), [Creteur J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Creteur%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15343008), [Vincent JL](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vincent%20JL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15343008). Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. [Crit Care Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15343008) 2004 Sep; no. 32(9):pp. 1825-1831.

# [Sandquist M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sandquist%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25142036), [Wong HR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wong%20HR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25142036). Biomarkers of sepsis and their potential value in diagnosis, prognosis and treatment. [Expert Rev Clin Immunol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Biomarkers+have+great+potential+to+improve+the+diagnosis+and+treatment+of+sepsis.+The+available+literature+supports+the+potential+utility+of+sTREM-1%2C+IL-27%2C+suPAR%2C+neutrophil+CD64%2C+presepsin%2C+cfDNA+and+miRNAs+as+novel+diagnostic%2C+prognostic+and+treatment+response+biomarkers.) 2014 Oct; no. 10(10):pp. 1349-56.

1. [Shankar-Hari M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shankar-Hari%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26903336), [Phillips GS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Phillips%20GS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26903336), [Levy ML](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Levy%20ML%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26903336), [Seymour CW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Seymour%20CW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26903336), [Liu VX](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20VX%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26903336), [Deutschman CS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Deutschman%20CS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26903336), [Angus DC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Angus%20DC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26903336), [Rubenfeld GD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rubenfeld%20GD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26903336), [Singer M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Singer%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26903336), [Sepsis Definitions Task Force](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sepsis%20Definitions%20Task%20Force%5BCorporate%20Author%5D). Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). [JAMA.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903336) 2016 Feb 23; no. 315(8):pp. 775-787
2. [Shin HS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shin%20HS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547), [Xu F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xu%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547), [Bagchi A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bagchi%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547), [Herrup E](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Herrup%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547), [Prakash A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prakash%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547), [Valentine C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Valentine%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547), [Kulkarni H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kulkarni%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547), [Wilhelmsen K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wilhelmsen%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547), [Warren S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Warren%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547), [Hellman J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hellman%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21169547). Bacterial lipoprotein TLR2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways in vitro and in vivo. [J Immunol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21169547) 2011 Jan 15; no. 186(2):pp. 1119-1130.
3. [Sidnéia S. Santos](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Santos%20SS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26879814), [Amanda M. Carmo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carmo%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26879814), [Milena K. C. Brunialti](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brunialti%20MK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26879814), [Flavia R. Machado](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Machado%20FR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26879814), [Luciano C. Azevedo](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Azevedo%20LC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26879814), [Murillo Assunção](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Assun%26%23x000e7%3B%26%23x000e3%3Bo%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26879814), [Sílvia C. Trevelin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Trevelin%20SC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26879814), [Fernando Q. Cunha](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cunha%20FQ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26879814), and [Reinaldo Salomao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Salomao%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26879814). Modulation of monocytes in septic patients: preserved phagocytic activity, increased ROS and NO generation, and decreased production of inflammatory cytokines. [Intensive Care Med Exp](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754229/). 2016 Dec; no. 4: p. 5.
4. [Soethoudt M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Soethoudt%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Grether U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grether%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Fingerle J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fingerle%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Grim TW](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Grim%20TW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Fezza F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fezza%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [de Petrocellis L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Petrocellis%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Ullmer C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ullmer%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Rothenhäusler B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rothenh%C3%A4usler%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Perret C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perret%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [van Gils N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20Gils%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Finlay D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Finlay%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [MacDonald C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=MacDonald%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Chicca A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chicca%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Gens MD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gens%20MD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Stuart J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stuart%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [de Vries H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=de%20Vries%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Mastrangelo N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mastrangelo%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Xia L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Xia%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Alachouzos G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alachouzos%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Baggelaar MP](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baggelaar%20MP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Martella A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Martella%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Mock ED](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mock%20ED%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Deng H](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Deng%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Heitman LH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heitman%20LH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Connor M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Connor%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Di Marzo V](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Di%20Marzo%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Gertsch J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gertsch%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Lichtman AH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lichtman%20AH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Maccarrone M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Maccarrone%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Pacher P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pacher%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [Glass M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Glass%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021), [van der Stelt M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20der%20Stelt%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28045021). Cannabinoid CB2 receptor ligand profiling reveals biased signalling and off-target activity. [Nat Commun.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28045021) 2017 Jan 3; no. 8: p.13958.
5. [Steven L. Raymond](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Raymond%20SL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28115287), M.D., [David C. Holden](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Holden%20DC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28115287), B.S., [Juan C. Mira](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mira%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28115287), M.D., [Julie A. Stortz](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stortz%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28115287), M.D., [Tyler J. Loftus](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Loftus%20TJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28115287), M.D., [Alicia M. Mohr](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mohr%20AM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28115287), M.D., [Lyle L. Moldawer](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moldawer%20LL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28115287), Ph.D., [Frederick A. Moore](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Moore%20FA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28115287), M.D., [Shawn D. Larson](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Larson%20SD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28115287), M.D., and [Philip A. Efron](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Efron%20PA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28115287), M.D. Microbial Recognition and Danger Signals in Sepsis and Trauma. [Biochim Biophys Acta. 2017 Oct; no. 1863(10 Pt B): pp. 2564–2573.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=28115287)
6. [Stiel L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Stiel%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27441905), [Delabranche X](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Delabranche%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27441905), [Galoisy AC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Galoisy%20AC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27441905), [Severac F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Severac%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27441905), [Toti F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Toti%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27441905), [Mauvieux L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mauvieux%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27441905), [Meziani F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Meziani%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27441905), [Boisramé-Helms J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boisram%C3%A9-Helms%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27441905). Neutrophil Fluorescence: A New Indicator of Cell Activation During Septic Shock-Induced Disseminated Intravascular Coagulation. [Crit Care Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27441905) 2016 Nov; no. 44(11):pp.1132-1136.
7. [Theodore S. Kapellos](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kapellos%20TS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28852269), [Carlota Recio](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Recio%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28852269), [David R. Greaves](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Greaves%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28852269), and [Asif J. Iqbal](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iqbal%20AJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28852269). Cannabinoid Receptor 2 Modulates Neutrophil Recruitment in a Murine Model of Endotoxemia. [Mediators Inflamm](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5567445/). 2017; no. 2017: p. 4315412.
8. [Ting Zhao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhao%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27819302), [Baihong Pan](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pan%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27819302),[Hasan B. Alam](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alam%20HB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27819302), [Baoling Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27819302), [Roderick T. Bronson](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bronson%20RT%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27819302), [Qiufang Deng](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Deng%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27819302), [Erxi Wu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27819302), and [Yongqing Li](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=27819302). Protective effect of Cl-amidine against CLP-induced lethal septic shock in mice. [Sci Rep.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Protective+effect+of+Cl-amidine+against+CLP-induced+lethal+septic+shock+in+mice) 2016 Nov 7; no. 6: p.36696
9. [Tschöp J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsch%C3%B6p%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393), [Kasten KR](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kasten%20KR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393), [Nogueiras R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nogueiras%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393), [Goetzman HS](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Goetzman%20HS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393), [Cave CM](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cave%20CM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393), [England LG](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=England%20LG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393), [Dattilo J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dattilo%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393), [Lentsch AB](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lentsch%20AB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393), [Tschöp MH](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tsch%C3%B6p%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393), [Caldwell CC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Caldwell%20CC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19525393). The cannabinoid receptor 2 is critical for the host response to sepsis. [J Immunol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19525393) 2009 Jul 1; no. 183(1):pp. 499-505.
10. [Vallabhajosyula S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vallabhajosyula%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30467807), [Jentzer JC](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jentzer%20JC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30467807), [Kotecha AA](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kotecha%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30467807), [Murphree DH Jr](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Murphree%20DH%20Jr%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30467807), [Barreto EF](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Barreto%20EF%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30467807), [Khanna AK](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khanna%20AK%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30467807), [Iyer VN](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iyer%20VN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30467807). Development and performance of a novel vasopressor-driven mortality prediction model in septic shock. [Ann Intensive Care.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30467807) 2018 Nov 22; no. 8(1):p. 112.
11. [Venkatesh B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Venkatesh%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Finfer S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Finfer%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Cohen J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cohen%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Rajbhandari D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rajbhandari%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Arabi Y](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Arabi%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Bellomo R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bellomo%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Billot L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Billot%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Correa M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Correa%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Glass P](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Glass%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Harward M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Harward%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Joyce C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Joyce%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Li Q](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20Q%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [McArthur C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=McArthur%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Perner A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Perner%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Rhodes A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rhodes%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Thompson K](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thompson%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Webb S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Webb%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874), [Myburgh J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Myburgh%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29347874); [ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ADRENAL%20Trial%20Investigators%20and%20the%20Australian%E2%80%93New%20Zealand%20Intensive%20Care%20Society%20Clinical%20Trials%20Group%5BCorporate%20Author%5D). Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. [N Engl J Med.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29347874) 2018 Mar 1; no. 378(9):pp. 797-808.
12. [Verónica Noya](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Noya%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28079156), [Natalie Brossard](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brossard%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28079156), [Ernesto Rodríguez](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rodr%26%23x000ed%3Bguez%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28079156), [L. Sebastián Dergan-Dylon](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dergan-Dylon%20LS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28079156), [Carlos Carmona](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carmona%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28079156), [Gabriel A. Rabinovich](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Rabinovich%20GA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28079156), and [Teresa Freire](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Freire%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28079156). A mucin-like peptide from Fasciola hepatica instructs dendritic cells with parasite specific Th1-polarizing activity. [Sci Rep](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5228188/). 2017; no.7: p. 40615.
13. [Vitaliy Starosta](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Starosta%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21997484), [Tinghuai Wu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21997484), [Alejandro Zimman](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zimman%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21997484), [Donald Pham](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Pham%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21997484), [Xinyong Tian](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tian%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21997484), [Olga Oskolkova](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oskolkova%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21997484), [Valery Bochkov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bochkov%20V%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21997484), [Judith A. Berliner](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berliner%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21997484), [Anna A. Birukova](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Birukova%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21997484), and [Konstantin G. Birukov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Birukov%20KG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21997484). Differential Regulation of Endothelial Cell Permeability by High and Low Doses of Oxidized 1-Palmitoyl-2-Arachidonyl-*sn*-Glycero-3-Phosphocholine. [Am J Respir Cell Mol Biol](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3326435/). 2012 Mar; no. 46(3): pp. 331–341.
14. [Wojewoda C](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=ru&prev=_t&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/%3Fterm%3DWojewoda%2520C%255BAuthor%255D%26cauthor%3Dtrue%26cauthor_uid%3D23897247&xid=17259,15700021,15700124,15700186,15700190,15700201,15700248&usg=ALkJrhgmNvwxlU4J_BGzX5zH4WhbTaxBOw). Pathology consultation on matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for microbiology. [Am J Clin Pathol.](https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=ru&prev=_t&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&tl=ru&u=https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897247&xid=17259,15700021,15700124,15700186,15700190,15700201,15700248&usg=ALkJrhg6q-I--27JVIFo3sdCuMmiyTQBCQ) 2013 Aug;140(2):143-8. 2013 Aug; no. 140 (2):pp. 143-148.
15. [Xin Huang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Huang%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785), [Fabienne Venet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Venet%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785), [Yvonne L. Wang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20YL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785), [Alain Lepape](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lepape%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785), [Zhenglong Yuan](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yuan%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785), [Yaping Chen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785), [Ryan Swan](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Swan%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785), [Hakim Kherouf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Kherouf%20H%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785), [Guillaume Monneret](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Monneret%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785), [Chun-Shiang Chung](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chung%20CS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785), and [Alfred Ayala](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ayala%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19332785). PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. [Proc Natl Acad Sci U S A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2669369/). 2009 Apr 14; no. 106(15): pp. 6303–6308.
16. [Yongqing Li](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229), [Baoling Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229), [Eugene Y. Fukudome](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fukudome%20EY%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229), [Jenifer Lu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lu%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229), [Wei Chong](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chong%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229), [Guang Jin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jin%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229), [Zhengcai Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229), [George C. Velmahos](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Velmahos%20GC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229), [Marc deMoya](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=deMoya%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229), [David R. King](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=King%20DR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229), and [Hasan B. Alam](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alam%20HB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21878229). Identification of Cit H3 as a Potential Serum Protein Biomarker in a Lethal Model of LPS-induced Shock. [Surgery. 2011 Sep; no. 150(3): pp. 442–451.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=21878229)
17. [Yongqing Li](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Li%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24957671), [Zhengcai Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24957671), [Baoling Liu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Liu%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24957671), [Ting Zhao](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhao%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24957671), [Wei Chong](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chong%20W%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24957671), [Yanming Wang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24957671), and [Hasan B. Alam](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alam%20HB%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24957671). Citrullinated Histone H3 – A Novel Target for Treatment of Sepsis. [Surgery. 2014 Aug; no. 156(2): pp. 229–234.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=24957671)
18. [Young-Su Yi](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yi%20YS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=30619627). Regulatory Roles of the Caspase-11 Non-Canonical Inflammasome in Inflammatory Diseases. [Immune Netw](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6312891/). 2018 Dec; no. 18(6): e41. doi: [10.4110/in.2018.18.e41](https://dx.doi.org/10.4110%2Fin.2018.18.e41)
19. [Yuhong Chen](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Chen%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29636853),[Sheng Jin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jin%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29636853),[Xu Teng](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Teng%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29636853),[Zhenjie Hu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hu%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29636853),[Zhihong Zhang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29636853),[Xuan Qiu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Qiu%20X%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29636853),[Danyang Tian](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tian%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29636853),and [Yuming Wu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wu%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29636853). Hydrogen Sulfide Attenuates LPS-Induced Acute Kidney Injury by Inhibiting Inflammation and Oxidative Stress. [Oxid Med Cell Longev](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5831990/). 2018; no. 2018: p. 6717212.
20. [Yunbo Ke](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ke%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), [Noureddine Zebda](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zebda%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), [Olga Oskokova](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Oskokova%20O%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), [Taras Afonyushkin](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Afonyushkin%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), [Evgeny Berdyshev](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Berdyshev%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), [Yufeng Tian](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tian%20Y%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), [Fanyong Meng](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Meng%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), [Nicolene Sarich](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sarich%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), [Valery N. Bochkov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bochkov%20VN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), [Ji Ming Wang](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Wang%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), [Anna A. Birukova](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Birukova%20AA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438), and [Konstantin G. Birukov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Birukov%20KG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28522438). Anti-Inflammatory Effects of OxPAPC Involve Endothelial Cell Mediated Generation of LXA4. [Circ Res. 2017 Jul 21; no. 121(3): pp. 244–257.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=28522438)
21. Zhang H. X., Liu S. J., Tang X. L., et al. H2S attenuates LPS-induced acute lung injury by reducing oxidative/nitrative stress and inflammation. Cellular Physiology and Biochemistry*.* 2016; no. 40(6):pp. 1603–1612.