doi : 10.52485/19986173_2021_4_132
УДК 616.24-002

Кузнецова Ю.В., Горбунов В.В., Лукьянов С.А.

РОЛЬ ПНЕВМОЛИЗИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39 а.

Резюме. *Пневмолизин, член семейства грамположительных бактериальных, холестерин-зависимых, порообразующих цитолизинов, является основным белковым фактором вирулентности опасного респираторного патогена Streptococcus pneumoniae (пневмококк). Пневмолизин играет важную роль в патогенезе внебольничной пневмонии (ВП), способствуя колонизации и инвазии верхних и нижних дыхательных путей, а также внелегочной диссеминации пневмококка. В дополнение к своей роли в развитии острого повреждения легких при тяжелой ВП, пневмолизин также вовлечен в развитие потенциально смертельных сердечно-сосудистых осложнений, которые в настоящее время признаны довольно распространенными осложнениями этого состояния. Данный обзор посвящен уточнению механизмов, участвующих в иммунопатогенезе опосредованного пневмолизином повреждения миокарда, а именно – прямой кардиотоксической и иммуносупрессивной активности, а также косвенной провоспалительной и протромботической активности токсина.*
Ключевые слова: *сердечно-сосудистые события; внебольничная пневмония; липосомы; нейтрофилы; пневмолизин; тромбоциты*

Kuznecova YU.V., Gorbunov V.V., Luk'yanov S.A.

THE ROLE OF PNEUMOLYSIN IN THE PATHOGENESIS OF MYOCARDIAL DAMAGE IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

Chita State Medical Academy, 39A, Gorky str., Chita, Russia, 672000

Abstract. *Pneumolysin (PLY), a member of the family of Gram-positive bacterial, cholesterol-dependent, β-barrel pore-forming cytolysins, is the major protein virulence factor of the dangerous respiratory pathogen, Streptococcus pneumonia (pneumococcus). PLY plays a major role in the pathogenesis of community-acquired pneumonia (CAP), promoting colonization and invasion of the upper and lower respiratory tracts respectively, as well as extra-pulmonary dissemination of the pneumococcusIn addition to its role in causing acute lung injury in severe CAP, PLY has also been implicated in the development of potentially fatal acute and delayed-onset cardiovascular events, which are now recognized as being fairly common complications of this condition. This review is focused firstly on updating mechanisms involved in the immunopathogenesis of PLY-mediated myocardial damage, specifically the direct cardiotoxic and immunosuppressive activities, as well as the indirect pro-inflammatory/pro-thrombotic activities of the toxin. Secondly, on PLY-targeted therapeutic strategies including, among others, macrolide antibiotics, natural product antagonists, cholesterol-containing liposomes, and fully humanized monoclonal antibodies, as well as on vaccine-based preventive strategies. These sections are preceded by overviews of CAP in general, the role of the pneumococcus as the causative pathogen, the occurrence and types of CAP-associated cardiac complication, and the structure and biological activities of PLY.*
Keywords: *cardiovascular events; community-acquired pneumonia; liposomes. neutrophils; pneumolysin; platelets*

Холестерин-связывающий, порообразующий токсин пневмолизин признан основным белковым фактором вирулентности Streptococcus pneumoniae (пневмококк), наиболее распространенного бактериального возбудителя внебольничной пневмонии [1]. Пневмолизин не только способствует колонизации носоглотки пневмококком и передаче его от хозяина к хозяину [1], но и инвазии нижних дыхательных путей, приводящей к развитию пневмонии. У пациентов с тяжелым течением заболевания это может привести к острому повреждению легких, дыхательной недостаточности и внелегочной диссеминации

бактериального патогена [1]. Гематогенное распространение пневмококка, в свою очередь, создает риск инвазии дистальных органов и развития мультисистемного заболевания.

Ранние и поздние сердечно-сосудистые осложнения, в наше время считаются относительно частыми внелегочными осложнениями, связанными со значительной заболеваемостью и смертностью [2-4]. В этом контексте пневмолизин, действующий через прямые цитотоксические и косвенные провоспалительные / протромботические механизмы, был идентифицирован как ключевой медиатор повреждения миокарда [4].

Основным источником информации в подготовке данного материала явилась база данных MEDLINE (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed), содержащей ссылки и рефераты по медико-биологическим и биомедицинским темам, опубликованные в академических журналах всего мира.

Внебольничная пневмония (ВП) ассоциируется со значительной заболеваемостью и смертностью и остается ведущей причиной смерти от инфекционных заболеваний во всем мире, вызывая, по оценкам, 3,2 миллиона смертей ежегодно, что превышает смертность от туберкулеза, инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и малярии [5]. Спектр тяжести инфекции, однако, широко варьируется от легких случаев до тяжелой инфекции, представляющей собой неотложную медицинскую помощь, со смертностью более 40% [6]. Основными осложнениями ВП, влияющими на прогноз, являются возникновение острой респираторной дисфункции и внелегочной дисфункции, обусловленной либо сепсисом, либо сопутствующей патологией [6].

Частота возникновения внебольничных пневмоний. В Германии было зарегистрировано 9,7 случая на 1000 человеко-лет (660 000 пациентов в год), причем мужской пол, возраст и сопутствующая заболеваемость были определены как важные факторы риска, а также смертности в случае последних двух [6, 7]. В Соединенных Штатах ежегодная заболеваемость ВП, требующая госпитализации среди взрослых, составила 24,8 случая на 10 000 человек, что растет с увеличением возраста. В одном районе Соединенного Королевства (Великобритания) было зафиксировано увеличение числа госпитализаций по поводу ВП с 1998 года, прирост стал более быстрым с 2008 года, что, по-видимому, отражает плохое понимание истинного бремени ВП, подчеркивая необходимость точной диагностики и раннего лечения [7]. Согласно данным официальной статистики, в Российской Федерации среднемноголетний показатель заболеваемости пневмонией взрослого населения за период с 2011 по 2016 год составил 353,01 на 100 тыс., уровень смертности составил 24,45 на 100 тыс. соответственно. Летальность от ВП в РФ колеблется от 1 до 30% .

Роль Streptococcus Pneumoniae при внебольничной пневмонии. Хотя Streptococcus pneumoniae (пневмококк) является наиболее распространенной причиной ВП [5, 6], были некоторые споры вокруг роли, которую пневмококк играет в этиологии ВП. В одном недавнем обзоре был сделан вывод о снижении распространенности пневмококковых инфекций в ВП, но этот патоген остается наиболее распространенной бактериальной причиной, особенно в критических случаях, в то время как возрастает роль респираторных вирусов [8]. Было ясно показано, что оценка частоты пневмококковой пневмонии по частоте инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) или бактериемической пневмококковой пневмонии является полной недооценкой частоты небактериемической пневмококковой пневмонии, что объясняет гораздо большее бремя заболевания и госпитализации. Было высказано предположение, что на каждый случай бактериемической пневмококковой пневмонии приходится еще три случая небактериемического заболевания [8].

Сердечные осложнения при внебольничной пневмонии. В настоящее время хорошо известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой одно из наиболее важных и частых осложнений ВП, встречающееся до 30% случаев и связанное со значительной смертностью. Среди распространенных сердечных осложнений – острый инфаркт миокарда, впервые выявленная или обостряющаяся аритмия (чаще всего фибрилляция предсердий) и впервые выявленная или обострение сердечной недостаточности. Хотя существует несколько факторов риска развития этих ССЗ, включая

тяжелую пневмонию, пожилой возраст и ранее существовавшие заболевания ССЗ, важно признать, что эти события могут также происходить у относительно молодых, в остальном здоровых людей без предшествующих сердечных заболеваний в анамнезе. Как уже упоминалось выше, первое описание кардиальных осложнений при пневмококковой пневмонии было сделано в 2007 году [2], а в 2008 году было опубликовано клиническое исследование 65-летней женщины с кардиомиопатией Такоцубо, ассоциированной с пневмококковым сепсисом [9]. Совсем недавно 15-летнее популяционное исследование пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией (ИПИ) (средний возраст 54,2 года), многие из которых имели значительную сопутствующую патологию, документировало частоту инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии и нового инсульта у 1,5%, 1,3% и 1,1% пациентов соответственно [9]. Из тех, кому делали эхокардиограмму во время заражения, у 35% было отмечено нарушение функции желудочков. Важно отметить, что недавняя респираторная вирусная инфекция, особенно гриппозная вирусная инфекция, также является хорошо признанным фактором риска развития острой миокардиальной инфекции. В этом контексте предшествующая вирусная инфекция гриппа также представляет собой основной риск развития ИПИ [10], указывая на то, что ко-инфекция этими вирусными и бактериальными патогенами увеличивает риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений. Важность этих кардиальных осложнений, возникающих у пациентов с ВП, подчеркивается тем фактом, что они связаны не только с 5-кратным увеличением ВП-ассоциированной 30-дневной смертности [3], но и с повышенной смертностью и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, даже при длительном наблюдении после выписки из стационара [9]. В случае пневмококковой ВП убедительные доказательства, в основном экспериментальные, предполагают ключевую роль пневмолизина в патогенезе повреждения миокарда и развившихся сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ИПИ.

Структура и биологическая активность пневмолизина. Основной белковый фактор вирулентности пневмококка пневмолизин с молекулярной массой 53 кДа состоит из 471 аминокислоты, расположенной в четырех функционально дискретных доменах [1, 9]. Домен 4, содержащий пептидную последовательность, опосредует связывание пневмолизина с мембраной эукариотических клеток, в то время как домены 1-3 в совокупности придают структурную стабильность [1]. Токсин локализуется в цитоплазме пневмококка, где он высвобождается либо аутолитическими механизмами, либо действием бактериолитических антибиотиков, таких как β-лактамные агенты [1, 9]. В отличие от других бактериальных холестерин-опосредованных циитолизинов, пневмолизин не активно секретируется пневмококком из-за отсутствия типичной N-концевой сигнальной лидерной последовательности секреции [1]. Однако токсин в его активной форме был обнаружен в клеточной стенке некоторых серотипов пневмококка, где он, вероятно, способствует бактериальной инвазии и персистенции [10]. Проникновение токсина из цитоплазмы в клеточную стенку зависит от активности системы трансмембранной вспомогательной секреции (Sec), SecY2A2 [10].

При высоких концентрациях пневмолизин индуцирует необратимое образование пор, приводящее к цитолизу различных типов клеток, которые несколько различаются по чувствительности к цитолитическому действию токсина. К ним относятся эритроциты, тромбоциты, клетки как врожденной, так и адаптивной иммунной системы, кардиомиоциты и различные типы структурных клеток, особенно эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки. Основными последствиями этой цитотоксической активности пневмолизина являются иммуносупрессия и повреждение тканей, что способствует внелегочной диссеминации и персистенции пневмококка [11]. С другой стороны, при более низких, сублетальных концентрациях образование пор, индуцированное пневмолизином, является преходящим и обратимым, что в случае клеток врожденной иммунной системы и тромбоцитов вызывает гиперактивацию провоспалительной и протромботической активности этих клеток. Наиболее заметный механизм, лежащий в основе этих событий,

включает приток внеклеточного Ca_2+ в клетки, подвергающиеся воздействию сублитических концентраций пневмолизина, что приводит к перегрузке внутриклеточного Ca_2+, оттоку К+, деполяризации мембран и гиперреактивности клеток [12]. Важными примерами этих событий в отношении провоспалительных/протромботических механизмов, участвующих в патогенезе органной дисфункции при тяжелой пневмококковой инфекции, являются следующие:

- потенцирование генерации активных форм кислорода (АФК) и высвобождения эластазы активированными хемоаттрактантами нейтрофилами человека, а также продукция простагландина E2, лейкотриена B4 и интерлейкина (ИЛ)-8 и высвобождение матриксной металлопротеиназы-9 как нестимулированными, так и активированными хемоаттрактантами клетками [12];
- активация инфламмасомы Nod-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3) в мышиных дендритных клетках, а также нейтрофилах человека и мыши, приводящая к расщеплению про-ИЛ-1β до активной формы этого провоспалительного цитокина [13];
- индукция образования нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей) [13].

Формирование сети включает экструзию деконденсированных нуклеосом и гранул-производных белков во внеклеточную среду нейтрофилами, процесс, который способствует внутрисосудистому врожденному иммунному ответу хозяина через захват переносимых кровью патогенов. Однако при чрезмерном и плохо контролируемом процессе образования нейтрофильных внеклеточных ловушек возникает потенциальная опасность образования коронарных тромбов по механизмам, описанным ниже:

- активация тромбоцитов человека обнаруживается по данным сверхрегуляции экспрессии молекулы адгезии CD62P (P-селектин), которая хранится в α-гранулах тромбоцитов [14];
- активация образования провоспалительных/протромботических нейтрофилов: гетеротипических агрегатов тромбоцитов, событие, которое критически зависит от повышенно регулируемой экспрессии CD62P на тромбоцитах и взаимодействия с его контрлигандом, P-селектином гликопротеинового лиганда 1 (PSGL-1), на нейтрофилах [14].

Прямая кардиотоксическая активность пневмолизина. Браун и соавторы в 2014 году были первыми, кто описал, казалось бы, ключевое участие пневмолизина в патогенезе повреждения миокарда у мышей, экспериментально зараженных штаммами пневмококка TIGR4 (серотип 4) или D39 (серотип 2) [15]. Экспериментальное заражение пневмококком внутрибрюшинным или интратрахеальным путями приводило к инвазивному заболеванию, связанному с линейным увеличением количества бактерий в крови мышей в течение 12-30 часов после заражения. Бактериемия сильно коррелировала с развитием поражения и дисфункции сердца по выявлению аберраций электрокардиограммы и неуклонно возрастающей концентрации циркулирующего сердечного тропонина-I. Гистологический анализ рассеченных органов выявил наличие беспорядочно распределенных микроскопических очагов, содержащих агрегаты пневмококков по всему миокарду желудочков и малое количество воспалительных клеток, что наиболее ярко проявилось при инфекции, вызванной штаммом пневмококка TIGR4 [15]. Однако эти очаги не были обнаружены в печени, селезенке или почках, что, говорит о тропности пневмококка к сердечной ткани [15]. В небольшой серии дополнительных экспериментов (n = 2), которая не включала электрофизиологические оценки или измерение сердечного тропонина-I, инъекция болюса рекомбинантного пневмолизина через ретроорбитальный венозный синус, хотя и вызывала значительные признаки повреждения и воспаления в микроциркуляторном русле сердца, не привела к образованию микроскопических очагов, содержащих агрегаты пневмококков в миокарде через 24 ч после введения.

Важно отметить, что гистологический анализ срезов сердца у 3 обезьян, инфицированных вирусом иммунодефицита, умерших после экспериментального заражения штаммом пневмококка серотипа 19F, а также у 2 из 9 взрослых людей с фатальной ИПИ, также выявил наличие поражений сердца [15].

Вслед за оригинальным докладом Брауна и соавторов в 2014 году [15], Алхамди и соавторы в 2015 году, используя модель внутривенной экспериментальной инфекции, вызванной различными подобранными штаммами пневмококка с нормальной и дефектной экспрессией пневмолизина, подтвердили ключевое участие токсина в нанесении повреждения миокарда и смертности [16]. Повреждение миокарда выявлялось по повышенным концентрациям циркулирующих сердечных тропонинов-I и-T. Кроме того, было обнаружено, что пневмолизин в высоких концентрациях вызывает лизис, в отличие от апоптоза, кардиомиоцитов, в то время как при более низких сублитических концентрациях токсин также вызывает значительную сократительную дисфункцию этих клеток in vitro [16]. Этот последний механизм был связан с обратимым сублитическим формированием пор мембран кардиомиоцитов, притоком внеклеточного Ca_2+ и внутриклеточной перегрузкой Ca2+, с результирующим оттоком K^+ и деполяризацией мембран, событиями, которые, вероятно, способствуют сократительной дисфункции миокарда [16].

Независимо от различий в предложенных механизмах патогенеза вторичной сердечной дисфункции, связанной с ИПИ, обе исследовательские группы, однако, четко и впечатляюще документировали ключевую роль пневмолизина в патогенезе экспериментального, связанного с ИПИ острого повреждения миокарда.

Непрямой провоспалительный/протромботический эффект пневмолизина в патогенезе поражения и дисфункции сердца. Вероятно, что провоспалительные/ протромботические взаимодействия пневмолизина с тромбоцитами и нейтрофилами, также участвуют в патогенезе повреждения миокарда при тяжелой пневмококковой инфекции. В этом контексте следует отметить, что тромбоциты все чаще признаются клетками, которые связывают врожденные и адаптивные иммунные реакции [15], в то время как тромбоцитарная гиперактивация нейтрофилов, вовлечена в патогенез различных типов тромботических нарушений [15].

Что касается участия пневмолизина в опосредованной активации тромбоцитов и нейтрофилов, то воздействие токсина на оба типа клеток связано с опосредованным пневмолизином сублитическим образованием пор и притоком Ca_2^+. В случае тромбоцитов эти события приводят к усилению регуляции экспрессии проадгезивного интегрина GPIIb/IIIa, а также CD62P, которые индуцируют гомотипическую агрегацию тромбоцитов и нейтрофилов: агрегацию тромбоцитов соответственно [13, 15].

В случае нейтрофилов воздействие на эти клетки очищенного токсина способствует индукции витального нетоза [14], который потенцируется адгезивными к нейтрофилам тромбоцитами через презентацию нейтрофилам про-нетотического белка высокой подвижности группы box 1 (HGMB1) [13]. Сети, в свою очередь, способствуют тромбозу несколькими механизмами, включая экспрессию тканевого фактора, инактивацию эндогенных антикоагулянтов, связывание и активацию тромбоцитов, а также активацию внутреннего пути коагуляции [13]. Следствием этих пневмолизиновых протромботических событий является активация внутрисосудистого свертывания крови как венозного, так и артериального, что увеличивает риск высвобождения эмболов и прямой артериальной окклюзии с последующей ишемией и, возможно, инфарктом тканей миокарда [14].

Хотя специфическое участие пневмолизина в активации тромбоцитов и нетоза во время ИПИ остается неисследованным, следует отметить, что значительная активация тромбоцитов и гиперреактивность были продемонстрированы в модели экспериментальной ИПИ свиней [16], в то время как сообщалось, что острый повреждение сердца у пациентов с тяжелой ВП ассоциировано с активированным фенотипом тромбоцитов [16].

Следует отметить, что доказательства в пользу существования этих механизмов в значительной степени основаны на экспериментальных животных моделях ИПИ, подтвержденных лабораторными исследованиями in vitro. Мы также допускаем, что другие механизмы вирулентности могут быть вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ИПИ.

Таким образом, еще не доказана роль пневмолизина в патогенезе повреждения миокарда в клинических условиях, но данные полученные на экспериментальных животных моделях, являются убедительными и могут лежать в основе возникновения как острых, так и отдаленных сердечно-сосудистых осложнний у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией. Хотя могут участвовать и другие механизмы, именно прямая цитотоксическая и иммуносупрессивная активность, а также непрямая провоспалительная/протромботическая активность токсина, в первую очередь участвуют в опосредовании сердечных повреждений и дисфункций.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Научный обзор никем не финансировался.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Кузнецова Юлия Викторовна – поиск и анализ литературы по теме исследования, написание рукописи, 50%.

Горбунов Владимир Владимирович – доработка и исправление рукописи, окончательное утверждение, 30%.

Лукьянов Сергей Анатольевич – доработка рукописи, 20%.

Список литературы:

1. Zafar M.A., Wang Y., Hamaguchi S., Weiser J.N. Host-to-host transmission of *Streptococcus pneumonia* is driven by its inflammatory toxin, pneumolysin. *Cell Host Microbe.* 2017. 21. 73-83. DOI: 10.1016/j.chom.2016.12.005
2. Rae N., Finch S., Chalmers J.D. Cardiovascular disease as a complication of community-acquired pneumonia. Curr. Opin. Pulm. Med. 2016. 22. 212-218. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000261.
3. Violi F., Cangemi R., Falcone M., Taliani G., Pieralli F., Vannucchi V., Nozzoli C., Venditti M., Chirinos J.A., Corrales-Medina V.F., for the SIXTUS (Thrombosis-Related Extrapulmonary Outcomes in Pneumonia) Study Group Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. Clin. Infect Dis. 2017. 64. 1486-1493. DOI: 10.1093/cid/cix164
4. Eurich D.T., Marrie T.J., Minhas-Sandhu J.K., majumdar S.R. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: A prospective controlled study with 10 years of follow-up. BMJ. 2017. 356. j413. DOI: 10.1136/bmj.j413.
5. World Health Organisation The Top 10 Causes of Death. [(accessed on 12 January 2018)]; Updated January 2017. Available online: http:/www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/
6. Kolditz M., Ewig S. Community-acquired pneumonia in adults. Dtsch Arztebl Int. 2017. 114. 838-848. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0838.
7. Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. Respir. Med. 2016. 121. 32-38. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.015.
8. Musher D.M., Abers M.S., Bartlett J.G. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. Clin. Infect. Dis. 2017 65. 1736-1744. DOI: 10.1093/cid/cix549
9. Marrie T.J., Tyrrell G.J., Majumdar S.R., Eurich D.T. Invasive pneumococcal disease: Still lots to learn and a need for standardized data collection instruments. Can. Respir. J. 2017. 2397429. DOI: 10.1155/2017/2397429.
10. Gámez G., Castro A., Gómez-Mejia A., Gallego M., Bedoya A., Camargo M., Hammerschmidt S. The variome of pneumococcal virulence factors and regulators. BMC Genom. 2018. 19. 10. DOI: 10.1186/s12864-017-4376-0.
11. Bandara M., Skehel J.M., Kadioglu A., Collinson I., Nobbs A.H., Blocker A.J., Jenkinson H.F. The accessory Sec sytem (SecY2A2) in *Streptococcus pneumonia* is involved in export of

pneumolysin toxin, adhesion and biofilm formation. Microbes Infect. 2017. 19. 402-412. DOI: 10.1016/j.micinf.2017.04.003.
12. Hassane M., Demon D., Soulard D., Fontaine J., Keller L.E., Patin E.C., Porte R., Prinz I., Ryffel B., Kadioglu A., et al. Neutrophilic NLRP3 inflammasome-dependent IL-1β secretion regulates the γδT17 cell response in respiratory bacterial infections. Mucosal Immunol. 2017. 10. 1056-1068. DOI: 10.1038/mi.2016.113.
13. Nel J.G., Theron A.J., Durandt C., Tintinger G.R., Pool R., Mitchell T.J., Feldman C., Anderson R. Pneumolysin activates neutrophil extracellular trap formation. Clin. Exp. Immunol. 2016. 184. 358-367. DOI: 10.1111/cei.12766.
14. Nel J.G., Durandt C., Theron A.J., Tintinger G.R., Pool R., Richards G.A., Mitchell T.J., Feldman C., Anderson R. Pneumolysin mediates heterotypic aggregation of neutrophils and platelets in vitro. J. Infect. 2017. 74. 599-608. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.02.010.
15. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A., Freedman J.E. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. Circ. Res. 2018. 122. 337-351. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795.
16. Zhu L., Liu L., Zhang Y., Lin P., Liu J., Li X., Chen Z., Hao Y., Wang B., Han J., et al. High level of neutrophil extracellular traps correlates with poor prognosis of severe influenza A infection. J. Infect. Dis. 2018. 217. 428-437. DOI: 10.1093/infdis/jix475.

References.

1. Zafar M.A., Wang Y., Hamaguchi S., Weiser J.N. Host-to-host transmission of *Streptococcus pneumonia* is driven by its inflammatory toxin, pneumolysin. *Cell Host Microbe.* 2017. 21. 73-83. DOI: 10.1016/j.chom.2016.12.005
2. Rae N., Finch S., Chalmers J.D. Cardiovascular disease as a complication of community-acquired pneumonia. Curr. Opin. Pulm. Med. 2016. 22. 212-218. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000261.
3. Violi F., Cangemi R., Falcone M., Taliani G., Pieralli F., Vannucchi V., Nozzoli C., Venditti M., Chirinos J.A., Corrales-Medina V.F., for the SIXTUS (Thrombosis-Related Extrapulmonary Outcomes in Pneumonia) Study Group Cardiovascular complications and short-term mortality risk in community-acquired pneumonia. Clin. Infect Dis. 2017. 64. 1486-1493. DOI: 10.1093/cid/cix164
4. Eurich D.T., Marrie T.J., Minhas-Sandhu J.K., majumdar S.R. Risk of heart failure after community acquired pneumonia: A prospective controlled study with 10 years of follow-up. BMJ. 2017. 356. j413. DOI: 10.1136/bmj.j413.
5. World Health Organisation The Top 10 Causes of Death. [(accessed on 12 January 2018)]; Updated January 2017. Available online: http:/www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/
6. Kolditz M., Ewig S. Community-acquired pneumonia in adults. Dtsch Arztebl Int. 2017. 114. 838-848. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0838.
7. Kolditz M., Tesch F., Mocke L., Höffken G., Ewig S., Schmitt J. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: A population based cohort study. Respir. Med. 2016. 121. 32-38. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.015.
8. Musher D.M., Abers M.S., Bartlett J.G. Evolving understanding of the causes of pneumonia in adults, with special attention to the role of pneumococcus. Clin. Infect. Dis. 2017 65. 1736-1744. DOI: 10.1093/cid/cix549
9. Marrie T.J., Tyrrell G.J., Majumdar S.R., Eurich D.T. Invasive pneumococcal disease: Still lots to learn and a need for standardized data collection instruments. Can. Respir. J. 2017. 2397429. DOI: 10.1155/2017/2397429.
10. Gámez G., Castro A., Gómez-Mejia A., Gallego M., Bedoya A., Camargo M., Hammerschmidt S. The variome of pneumococcal virulence factors and regulators. BMC Genom. 2018. 19. 10. DOI: 10.1186/s12864-017-4376-0.
11. Bandara M., Skehel J.M., Kadioglu A., Collinson I., Nobbs A.H., Blocker A.J., Jenkinson H.F. The accessory Sec sytem (SecY2A2) in *Streptococcus pneumonia* is involved in export of

pneumolysin toxin, adhesion and biofilm formation. Microbes Infect. 2017. 19. 402-412. DOI: 10.1016/j.micinf.2017.04.003.
12. Hassane M., Demon D., Soulard D., Fontaine J., Keller L.E., Patin E.C., Porte R., Prinz I., Ryffel B., Kadioglu A., et al. Neutrophilic NLRP3 inflammasome-dependent IL-1β secretion regulates the γδT17 cell response in respiratory bacterial infections. Mucosal Immunol. 2017. 10. 1056-1068. DOI: 10.1038/mi.2016.113.
13. Nel J.G., Theron A.J., Durandt C., Tintinger G.R., Pool R., Mitchell T.J., Feldman C., Anderson R. Pneumolysin activates neutrophil extracellular trap formation. Clin. Exp. Immunol. 2016. 184. 358-367. DOI: 10.1111/cei.12766.
14. Nel J.G., Durandt C., Theron A.J., Tintinger G.R., Pool R., Richards G.A., Mitchell T.J., Feldman C., Anderson R. Pneumolysin mediates heterotypic aggregation of neutrophils and platelets in vitro. J. Infect. 2017. 74. 599-608. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.02.010.
15. Koupenova M., Clancy L., Corkrey H.A., Freedman J.E. Circulating platelets as mediators of immunity, inflammation, and thrombosis. Circ. Res. 2018. 122. 337-351. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310795.
16. Zhu L., Liu L., Zhang Y., Lin P., Liu J., Li X., Chen Z., Hao Y., Wang B., Han J., et al. High level of neutrophil extracellular traps correlates with poor prognosis of severe influenza A infection. J. Infect. Dis. 2018. 217. 428-437. DOI: 10.1093/infdis/jix475.