DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-3-23-29

МОЛЕКУЛЯРНО–ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ PLASMODIUM FALCIPARUM И ПАТОГЕНЕЗА ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ

А.Н. Усков[1], А.И. Соловьев[2], В.Ю. Кравцов[2], Р.В. Гудков[2], Е.В. Коломоец[3], А.Е. Левковский[4]

[1] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия
[2] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[3] Медицинская служба АО «Компания Бокситов Киндия» ОК «РУСАЛ», Конакри, Республика Гвинея
[4] Госпиталь «Фригия», Конакри, Республика Гвинея

Molecular-genetic mechanisms of Plasmodium falciparum virulence and tropical malaria pathogenesis

A.N. Uskov[1], A.I. Soloviev[2], V.Yu. Kravtsov[2], R.V.Gudkov[2], E.V. Kolomoets[3], A.E. Levkovskiy[4]

[1] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[2] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia
[3] Medical serves of Compagnie des Bauxites de Kindia (CBK of UC Rusal), Conakry, Guinea Republic
[4] «Phrygia» hospital, Conakry, Guinea Republic

Резюме

Представлен обобщенный анализ данных о молекулярно-генетических механизмах реализации патогенного действия возбудителей тропической малярии и их вирулентности. Определены современные тенденции научных исследований в этой области. Показано, что основной механизм патогенного действия P. falciparum связан с изменением свойств пораженных эритроцитов за счет формирования на их поверхности малярийных бугорков («knobs structure», «knobs»), на верхушке которых находятся особые структуры «ручки», образованные паразитарным белком PfEMP1 (Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1). Этот протеин выполняет роль основного фактора вирулентности P. falciparum. Комплекс PfEMP1 имеет сложную полиморфную структуру. Его отдельные области обладают способностью избирательно связываться с основными клеточными рецепторами, что приводит к агрегации пораженных эритроцитов на поверхности эндотелия, тромбозу капилляров и развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Отдельные компоненты главного фактора вирулентности обладают избирательной тропностью к различным тканям и органам. От структуры комплекса PfEMP1 и других факторов зависит тяжесть клинического течения малярийной инфекции. Состав полипептида PfEMP1 определяется комплексом генов (var-комплекс). В настоящее время выявлено около 60 различных вариантов var-комплекса, кодирующих различные нуклеотидные последовательности главного фактора вирулентности Pl. falciparum. Регуляция экспрессии генов, входящих в состав var-комплекса, осуществляется на молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом уровне, а также за счет эпигенетических механизмов. Современные научные исследования в этой области направлены на изучение полиморфизма генов главного фактора вирулентности P. falciparum, выявление механизмов их дифференцированной экспрессии. Основные усилия сосредоточены на

Abstract

There is introduced the analysis of molecular-genetic mechanisms of tropical malaria pathogenesis and P. falciparum virulence. It is shown, that pathogenesis of tropical malaria is associated with the properties of red blood cells membrane surface (RBCs or erythrocytes) that are infected by P. falciparum. There are «knobs structures» on membrane surface infected RBCs. Knobs structures contains a complex of P. falciparum proteins — PfEMP1 (Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1). PfEMP1 is associated with virulence of P. falciparum. Complex PfEMP1 has difficult polymorphous structure. Domains of PfEMP1 are able to associate with different cell receptors. Virulence`s individual components of the main factor are selectively sensitive to different tissues and organs. The severity of the clinical malaria infection course depends on the complex structure PfEMP1 of malaria parasites. Composition of polypeptide PfEMP1 is determined by var-complex. Nowadays there are 60 variants of var-complex. Regulation of gene expression, forming part of the var-complex, is carried out on a molecular-genetic level, cellular level, tissue level. Modern research in this area are aimed to explore genes polymorphism of the virulence`s main factor, to identify mechanism of its differential expression. Search of molecular — genetic markers is relevant to develop methods of gene diagnostic and malaria vaccine.

поиске молекулярно-генетических маркеров малярийной инфекции с целью разработки методов генодиагностики, а также создания эффективной противомалярийной вакцины.

Ключевые слова: *малярия, P. falciparum, геном, молекулярно-генетическая диагностика, патогенез, основной фактор вирулентности, PfEMP1.*

Key words: *malaria, P. falciparum, PfEMP1, molecular and genetic diagnostics, genome, virulence, pathogenesis.*

Введение

Малярия — одно из наиболее опасных инфекционных заболеваний. По данным ВОЗ, ежегодно малярией болеют около 660 000 человек, около 330 000 погибают, из них 70% — дети в возрасте до 5 лет [7]. Более 99% погибших от малярии приходится на долю тропической формы заболевания, вызываемой *P. falciparum*. К летальному исходу приводят осложнения тропической малярии (малярийная кома, инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность), связанные с изменением свойств инфицированных эритроцитов [1]. Общие представления о причинах злокачественного течения заболевания сформировались еще в конце XIX в. (A. Bignami, E. Marchiafava, 1890). Позже были раскрыты процессы розеттинга, адгезии, а также секвестрации [8]. В настоящее время появились данные о молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе этих процессов. За последние годы накоплен обширный фактический материал об основном факторе вирулентности *P. falciparum* [23, 24, 29]. Большинство исследований в этой области носят фундаментальный характер, имеют узкую направленность и посвящены глубокому изучению отдельных аспектов этой проблемы с использованием разнообразных методов молекулярной биологии и генной инженерии. При этом ощущается недостаток работ обобщающего характера, имеющих прикладное практическое значение и формирующих у медицинских специалистов современное представление о молекулярно-генетических механизмах патогенеза тропической малярии [5].

Цель исследования — провести анализ литературы, обобщить данные о молекулярно-генетических механизмах реализации патогенного действия возбудителей тропической малярии и их вирулентности. Определить современные тенденции научных исследований в этой области.

Материалы и методы

Проведен анализ литературных источников, посвященных изучению основного фактора вирулентности возбудителей тропической малярии и механизмов их патогенного воздействия. Использованы материалы базы данных PlasmoDB (Plasmodium Data Base), содержащей сведения о геноме малярийных плазмодиев.

Результаты и обсуждение

Известно, что в патогенезе тропической малярии основное значение имеет формирование на поверхности пораженных эритроцитов малярийных бугорков («knobs structure», «knobs») [4, 23, 24, 29]. Эти патологические образования достигают в диаметре около 50—80 нм. На поверхности каждого эритроцита, инфицированного *P. falciparum*, может находиться до 10 000 таких структур.

Бугорки формируются в результате встраивания в оболочку эритроцита паразитарных белков. Плазмодии в процессе жизнедеятельности выделяют в просвет паразитофорной вакуоли разнообразные полипептиды, а также другие продукты метаболизма, которые поступают в цитоплазму эритроцита. Там пузырьки, содержащие продукты жизнедеятельности паразита, сливаются друг с другом, образуя уплощенные цистерны — «пятна Маурера» («Maurer's clefts») [29]. Эти образования продвигаются в сторону клеточной оболочки эритроцита и присоединяются к ней. Содержимое цистерн выводится наружу, а мембрана встраивается в клеточную оболочку пораженного эритроцита. При этом некоторые белки плазмодиев оказываются в составе поверхностного аппарата клетки хозяина, формируя «малярийные бугорки» [23].

В основании каждого малярийного бугорка находится жесткое спиралевидное образование («spiral scaffold»), покрытое оболочкой («knob coating»), которая состоит из тесно прилегающих гранул паразитарного белка KAHRP (knob-associated histidine-rich protein). Посредством белков PHIST (Plasmodium helical interspersed subtelomeric protein) основание бугорка тесно связано с элементами мембранного цитоскелета эритроцитов (спектрин, актин, анкирин R и др.) [17]. На верхушке малярийного бугорка располагаются специфические вытянутые структуры, по форме напоминающие крючки или «ручки», образованные комплексом паразитарных белков PfEMP1 (Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1). Одни концы ручек погружены в основание бугорка и плотно закреплены между гранулами KAHRP, другие выступают над поверхностью эритроцитарной оболочки. Установлено, что белок PfEMP1 служит основным фактором вирулентности *P. falciparum* [10]. Он обладает тропностью

к тем или иным органам и тканям и определяет интенсивность адгезии пораженных эритроцитов, розеттинга и секвестрации [10, 11, 15]. Также PfEMP1 является основным индуцирующим иммуногенез антигеном, поскольку это практически единственный экстрацеллюлярный паразитарный белок, доступный факторам клеточного и гуморального иммунитета [16, 17, 18].

Комплекс PfEMP1 состоит из белков с молекулярным весом 200—350 kDa. В структуре PfEMP1 выделяются три основных компонента: кислотный терминальный сегмент (ATS), трансмембранный домен (TMD), а также внеклеточный (надмембранный) комплекс (ECD) [16, 21]. Компоненты PfEMP1 отличаются молекулярно-генетическими и структурно-функциональными особенностями (табл. 1). Кислотный терминальный сегмент и трансмембранный домен PfEMP1 расположены внутриклеточно и обеспечивают прочное соединение ручек с основанием малярийного бугорка и оболочкой эритроцита. Надмембранный комплекс PfEMP1 возвышается над поверхностью оболочки эритроцита и является главным функциональным элементом. Его основной участок образован двумя типами доменов (CIDR и DBL), имеющих различные варианты строения (DBLα, DBLβ, DBLγ, DBLδ, DBLε, DBLζ, CIDRα, CIDRβ, CIDRγ и др.) [16]. Каждый домен обладает сродством к одному или нескольким клеточным рецепторам (TSP, CR1, CSA, P-selectin, EPCR, HS, ICAM1, CD36 — табл. 2). В составе PfEMP1 комбинируются всевозможные сочетания доменов [21]. В зависимости от этого мишенями комплекса PfEMP1 могут служить эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, легких, сердца, костного мозга, плаценты, а также эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, дендритные клетки селезенки и клетки капсулы Боумена — Шумлянского [8, 15, 19, 20, 21, 22].

Состав комплекса PfEMP1 определяется структурой генома паразитов и системой регуляции генной экспрессии. Участки генома, кодирующие PfEMP1 (var-комплекс), включают структурные и регуляторные полинуклеотидные последовательности. Структурные гены кодируют аминокислотные последовательности белков, синтезируемых паразитами. Регуляторные последовательности обеспечивают дифференцированную экспрессию структурных генов, определяя индивидуальный состав полипептида PfEMP1 в каждом конкретном случае. Экспрессия генов var-комплекса и синтез PfEMP1 может регулироваться путем модификации хроматина [12], на уровне транскрипции или трансляции [11], посредством

Таблица 1

Структурно-функциональная характеристика основных компонентов PfEMP1

Основные компоненты	Структура	Функции	Свойства
Экстрацеллюлярный домен ECD (extracellular domain). Расположен на верхушке малярийного бугорка, выступает над поверхностью оболочки эритроцита	NTS (N terminal segment)	Обеспечивает целенаправленный экспорт PfEMP1 из цитоплазмы паразита к оболочке пораженного эритроцита	N-концевой, короткий, наиболее консервативный участок полипептида
	DBL1 (Duffy-binding-like domains)	Обеспечивает взаимодействие с CR1 клеточными рецепторами	Главная структура, полуконсервативный участок полипептида
	CIDR1 (cysteine-rich interdomain regions)	Обеспечивает взаимодействие с CD36 клеточными рецепторами	
	DBL2 (Duffy-binding-like domains)	Обеспечивает взаимодействие с ICAM1 клеточными рецепторами	Наиболее вариабельный промежуточный участок полипептида
	CIDR2 (cysteine-rich interdomain regions)	Обеспечивает связь надмембранного комплекса с трансмембранным доменом	
Трансмембранный домен TDM (transmembrane domain). Расположен в мембране эритроцита	Консервативный участок, имеющий стабильную аминокислотную последовательность	Интегральный белок, проходящий через мембрану клеточной оболочки эритроцита	Структуры, сходные для PfEMP1 различных штаммов *P. falciparum*
Внутриклеточный сегмент ATS (acidic terminal segment). Расположен внутри эритроцита, прочно закреплен между гранулами KAHRP	Карбоксильный концевой участок полипептида, консервативный со стабильной белковой структурой	Обеспечивает прочную связь PfEMP1 с основанием малярийного бугорка, взаимодействуя с PHIST протеином	

Таблица 2

Перечень основных клеточных рецепторов, способных взаимодействовать с отдельными областями надмембранного комплекса PfEMP1

Клеточный рецептор	Свойства	Основная локализация
TSP (thrombospondin — тромбоспондин)	Гликопротеин внеклеточного матрикса	Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, легких
CR1 (complement receptor 1 — рецептор комплемента 1)	Мембранный гликопротеин	Эритроциты, лейкоциты, клетки капсулы Боумена — Шумлянского, клетки стекловидного тела, дендритные клетки селезенки и др.
CSA (chondroitin sulfate A — хондроитинсульфат А)	Сульфатированный гликозаминогликан	Эндотелиальные клетки сосудов плаценты
P-selectin (Р-селектин)	Белок клеточной поверхности	Эндотелиальные клетки, тромбоциты
EPCR (endothelial protein C receptor — эндотелиальный протеин С)	Мембранный белок	Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, легких, сердца, костного мозга
HS (heparan sulfate — гепарансульфат)	Высокосульфатированные полисахариды	Эндотелиальные клетки, тромбоциты
ICAM1 (Intercellular Adhesion Molecule 1 — основной рецептор клеточной адгезии) известный также как CD54 (Cluster of Differentiation 54 — кластер дифференциации 54)	Гликопротеин клеточной поверхности	Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, легких, сердца
CD36 (cluster determinant 36 — кластер детерминации 36)	Мембранный белок	Эндотелиальные клетки сосудов, лейкоциты, макрофаги

посттрансляционной модификации белков [15], а также за счет эпигенетических механизмов [27].

Множественные аллели, а также особенности расположения генов в хромосомном аппарате обусловливают высокую полиморфность var-комплекса. В настоящее время описано около 60 вариантов его структуры, распространенных среди паразитов различных популяций Pl. falciparum. Такие особенности var-комплекса и развитые механизмы регуляции генной экспрессии делают уникальной структуру каждого синтезируемого паразитами полипептида PfEMP1. Молекулярно-биологическое изучение изолятов *P. falciparum* на территории Западной Африки, Океании и Южной Америки в 2000—2005 гг. выявило в структуре var-комплекса около 2000 аллельных комбинаций, из которых лишь 4,1% повторялись в нескольких изолятах [28].

Установлено, что генотипический профиль var-комплекса и возможность дифференцированной экспрессии его генов во многом определяют клиническое течение болезни (табл. 3). Показано, что церебральная малярия чаще развивается

Таблица 3

Некоторые сочетания доменов PfEMP1, связывающие отдельные клеточные рецепторы

Сочетание доменов PfEMP1	Клеточные рецепторы	Клетки-мишени	Основное клиническое значение
Комплекс DBLα- CIDRγ	CR1 (complement receptor 1)	Эритроциты	Розеттинг, тяжелая форма малярии
Кассета доменов VAR2CSA (комплекс NTS-DBL_{PAM}-DBLε-$CIDR_{PAM}$)	CSA (chondroitin sulfate A)	Эндотелиальные клетки сосудов плаценты	Плацентарная малярия
$CIDR\alpha_{1.1}$; $CIDR\alpha_{1.4}$; $CIDR\alpha_{1.5}$; $CIDR\alpha_{1.7}$; кассеты доменов DC8 и DC13	EPCR (endothelial protein C receptor)	Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, легких, сердца, костного мозга	Тяжелая форма тропической малярии
DBLβ1; комплекс DBLβ1- DBLβ2;	ICAM1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) CD54 (Cluster of Differentiation 54)	Эндотелиальные клетки сосудов	Злокачественное течение тропической малярии
CIDR1; CIDRα2-6; CIDRα1; комплекс CIDRβ/γ/δ;	CD36 (cluster determinant 36)	Клетки сосудистого эндотелия, макрофаги	Тяжелая форма тропической малярии

при заражении фенотипами, у которых в составе PfEMP1 сочетаются α-варианты CIDR-домена с β-вариантами DBL-домена, способные связываться с ICAM1 и CD36 рецепторами клеток эндотелия капилляров головного мозга [15, 20, 22]. Так же установлено, что тяжелые формы заболевания ассоциируются с полипептидными доменами, обладающими сродством к EPCR-рецепторам эндотелия сосудов головного мозга, легких, сердца, и других внутренних органов [20].

Высокая генетическая полиморфность возбудителей тропической малярии позволяет паразитам избегать формирования эффективного иммунного ответа и затрудняет разработку противомалярийной вакцины [25]. Исследования последних лет направлены на поиск иммуногенных белков малярийных плазмодиев с целью синтеза рекомбинантного полипептида, пригодного для массовой иммунизации населения эндемичных регионов [26]. Показано, что наиболее «консервативные» участки малярийного генома, сходные для большинства возбудителей, как правило, кодируют белки, не выходящие за пределы пораженных эритроцитов, недоступные для факторов клеточного и гуморального иммунитета хозяина [20, 21, 24]. При этом участки генома, на которых синтезируются полипептиды, экспортируемые паразитом на поверхность эритроцитов, отличаются высокой полиморфностью [11, 27]. В настоящее время перспективным направлением в создании противомалярийной вакцины является исследование участка var-комплекса, кодирующего домен CIDRα1, тропный к EPCR-рецепторам эндотелиоцитов капилляров головного мозга, а также домен, связывающий CSR-рецепторы эндотелия сосудов плаценты [24, 25].

Полиморфность генома плазмодиев затрудняет применение молекулярно-генетических методов исследования в диагностике этой инфекции [13]. Участки наиболее стабильной части генома *P. falciparum* нередко дублируют нуклеотидные последовательности генома человека или других микроорганизмов. Генотипические маркеры имеют внутривидовые особенности [14]. Недостаточная видовая специфичность маркеров повышает вероятность ложноположительных результатов молекулярно-генетических исследований. В качестве генетических маркеров чаще используются участки генома, входящие в состав var-комплекса *P. falciparum* и условно разделенные на 5 групп (основные — upsA, upsB, upsC; и промежуточные — upsD, upsE) [12, 13]. Группы А и В расположены в концевом сегменте хромосомы, гены группы С — в области центромеры. Использование праймеров к этим участкам генома обеспечивает достоверную диагностику тропической малярии с помощью полимеразной цепной реакции в условиях высокоэндемичных территорий, а также на территориях с низким уровнем передачи инфекции [28].

Анализ литературы свидетельствует, что вирулентность плазмодиев является штаммоспецифичным признаком [4, 6]. Существование популяций возбудителя тропической малярии с различной вирулентностью предполагалось давно. Такая точка зрения позволяет оценить закономерности функционирования паразитарной системы путем изучения различных механизмов (гетерогенность элементов системы, адаптация, саморегуляция), определяющих устойчивость системы [6]. В связи с этим перспективным направлением может служить применение молекулярно-генетических методов исследования вариабельности var-комплекса, кодирующего полипептид PfEMP1, для объяснения возможного механизма модуляции вирулентности штаммов *P. falciparum*, вызывающих тяжелые и летальные формы болезни как способ саморегуляции паразитарной системы.

Заключение

Основной механизм патогенного действия *P. falciparum* на клеточном и тканевом уровнях связан с формированием на поверхности пораженных эритроцитов малярийных бугорков, изменением структуры оболочки эритроцитов и их оседанием в капиллярном русле жизненно важных органов. На молекулярно-генетическом уровне этот механизм реализуется за счет экспрессии генов var-комплекса, синтеза в цитоплазме паразитов белкового комплекса PfEMP1, встраивания его в оболочку пораженных эритроцитов и последующего взаимодействия с основными рецепторами эндотелиальных клеток, а также других эритроцитов.

В настоящее время основные научные исследования направлены на поиск наиболее стабильных участков генома малярийных плазмодиев и разработку противомалярийных вакцин. Одним из актуальных направлений является поиск молекулярно-генетических маркеров тяжелых форм тропической малярии и изучение эпигенетических механизмов дифференцированной экспрессии генов главного фактора вирулентности *P. falciparum*. Результаты изучения полиморфизма var-комплекса помогут понять молекулярно-генетические механизмы саморегуляции паразитарных систем тропической малярии.

Литература

1. Баранова, А.М. Малярия: диагностика, лечение и профилактика / А.М. Баранова // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2014. — № 1. — С. 39—44.

2. Бронштейн, А.М. От колониальной и военной медицины к медицине тропической: дорога временных поражений и знаменитых побед / А.М. Бронштейн, Н.А. Малышев, Ю.В. Лобзин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 2. — С. 43—48.

3. Кондрашин, А.В. Тенденции в борьбе с малярией в мире / А.В. Кондрашин [и др.] // Мед. паразитол. — 2011. — № 4. — С. 3—7.

4. Лысенко, А.Я. Малариология / А.Я. Лысенко, А.В. Кондрашин, М.Н. Ежов. — Копенгаген: ВОЗ, 2003. — 510 с.

5. Морозов, Е.Н. Перспективы применения методов молекулярной паразитологии в мониторинге за социально значимыми паразитозами: автореф. дис. ...д-ра биол. наук / Е.Н. Морозов. — М.: Первый МГМУ, 2018. —31 с.

6. Сергиев, В.П. Модуляция вирулентности *Plasmodium falciparum* как фактор саморегуляции паразитарной системы малярии / В.П. Сергиев, Т.П. Сабгайда, А.В. Кондрашин // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2000. — № 2. — С. 47—53.

7. World malaria report 2017 / WHO, Geneva. — 2017. — 196 pp.

8. Rowe, J.A. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to human cells: molecular mechanisms and therapeutic implications / J.A. Rowe // Expert Reviews in Molecular Medicine. — 2009. —Vol.11. — P.1-29.

9. David, P.H. Parasite sequestration in *Plasmodium falciparum* malaria: spleen and antibody modulation of cytoadherence of infected erythrocytes / P. H. David [at al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1983. — Vol. 80,№ 16. — P. 5075-5079.

10. Warimwe, G.M. Serological Conservation of Parasite-Infected Erythrocytes Predicts *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 Gene Expression but Not Severity of Childhood Malaria / G.M. Warimwe [at al.] // Infection and Immunity. — 2016. — Vol.84,№5. — P. 1331-1335.

11. Baruch, D.I. Cloning the *P.falciparum* gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes / D.I. Baruch [at al.] // Cell. — 1995. — Vol.82,№1. — P.77—87.

12. Smith, J.D. Switches in expression of *Plasmodium falciparum* var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes / J.D. Smith [at al.] // Cell. — 1995. — Vol.82,№1. — P.101—110.

13. Kirchner, S. Recent advances in malaria genomics and epigenomics / S. Kirchner [at al.] // Genome Med. — 2016. — Vol.8,№1. — P.1-17.

14. Bechtsi, D.P. Genomics and epigenetics of sexual commitment in *Plasmodium* / D.P.Bechtsi, A.P.Waters // International Journal for Parasitology. — 2017. — Vol. 47. — P. 425-434.

15. Pasternak, N.D. PfEMP1: An antigen that plays a key role in the pathogenicity and immune evasion of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* / N.D. Pasternak, R. Dzikowski // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. — 2009. — Vol.41,№7. — P.1463—1466.

16. Smith, J.D. Classification of adhesive domains in the *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 family / J.D. Smith [at al.] // Molecular and Biochemical Parasitology. — 2000. — Vol.110,№2. — P.293—310.

17. Rug, M. The role of KAHRP domains in knob formation and cytoadherence of *P.falciparum*-infected human erythrocytes / M. Rug [at al.] // Blood. — 2006. — Vol.108,№1. — P.370—378.

18. Senczuk, A. M. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 functions as a ligand for P-selectin / A.M. Senczuk [at al.] / Blood. — 2001. — Vol.98,№10. — P.3132—3135.

19. Turner, L. Severe malaria is associated with parasite binding to endothelial protein C receptor / L. Turner [at al.] // Nature. — 2013. — Vol.498,№7455. — P.502—505.

20. Angeletti, D. Binding of subdomains 1/2 of PfEMP1-DBL1α to heparan sulfate or heparin mediates *Plasmodium falciparum* resetting / D. Angeletti [at al.] // PLoS One. — 2015. — Vol.10,№3. — P.1-15.

21. Smith, J.D. Identification of a Plasmodium falciparum intercellular adhesion molecule-1 binding domain: A parasite adhesion trait implicated in cerebral malaria / J. D. Smith [at al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2000. — Vol.97,№4. — P.1766—1771.

22. Kraemer, S.M. A family affair: var genes, PfEMP1 binding, and malaria disease / S.M. Kraemer, J.D Smith // Current Opinion in Microbiology. — 2006 — Vol.9,№4. — P.374—380.

23. Helms, G. Modeling cytoadhesion of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes and leukocytes — common principles and distinctive features / G. Helms [at al.] // FEBS Letters. — 2016. — Vol.590. — P. 1955—1971.

24. Lalchhandama, K. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 / K. Lalchhandama // WikiJournal of Medicine. — 2017. — Vol.4,№1. — P.1-8.

25. Michal, F. Designing a VAR2CSA-based vaccine to prevent placental malaria / F.Michal, E.D.Patrick // Vaccine. — 2015. -Vol.33,№1. — P.7483-7488.

26. Clinton, K.Y. Structural conservation despite huge sequence diversity allows EPCR binding by the PfEMP1 family implicated in severe childhood malaria / K.Y. Clinton [at al.] // Cell Host Microbe. — 2015. — Vol.17,№ 1. — P.118—129.

27. Bechtsi, D.P. Genomics and epigenetics of sexual commitment in Plasmodium / D.P. Bechtsi, A.P. Waters // International Journal for Parasitology. — 2017. — Vol.47. — P. 425—434.

28. Chen, D.S. A Molecular Epidemiological Study of var Gene Diversity to Characterize the Reservoir of *Plasmodium falciparum* in Humans in Africa / D.S. Chen [at al.] // PLoS ONE. — 2011. — Vol.6. — P.1-12.

29. Mundwiler-Pachlatkoa, E. Maurer's clefts, the enigma of *Plasmodium falciparum* / E. Mundwiler-Pachlatkoa, H.-P. Beck // PNAS. — 2013 — Vol. 110,№50. — P.19987—19994.

References

1. Baranova, A.M. Malyariya: diagnostika, lechenie i profilaktika / A.M. Baranova // Infekcionny`e bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. — 2014,№1. — S.39-44.

2. Bronshtejn, A.M. Ot kolonial`noj i voennoj mediciny` k medicine tropicheskoj: doroga vremenny`x porazhenij i znamenity`x pobed / A.M. Bronshtejn, N.A. Maly`shev, Yu.V. Lobzin // E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni. — 2015,№ 2. — S.43-48.

3. Kondrashin, A. V. Tendencii v bor`be s malyariej v mire / A. V. Kondrashin, A.M. Baranova, L.F. Morozova, E.N Stepanova. // Med. parazitol. — 2011,№ 4. — S. 3-7.

4. Ly`senko, A.Ya. Malyariologiya / A.Ya. Ly`senko, A.V. Kondrashin, M.N. Ezhov / VOZ. — Kopengagen: 2003. — 510 s.

5. Morozov, E.N. Perspektivy` primeneniya metodov molekulyarnoj parazitologii v monitoringe za social`no znachimy`mi parazitozami: avtoref. dis. ...d-ra biol. nauk / E.N. Morozov. — M.: Pervy`j MGMU, 2018. —31 s.

6. Sergiev, V.P. Modulyaciya virulentnosti Plasmodium falciparum kak faktor samoregulyacii parazitarnoj sistemy` malyarii / V.P. Sergiev, T.P. Sabgajda, A.V. Kondrashin // Medicinskaya parazitologiya i parazitarny`e bolezni. — 2000,№ 2. — S.47-53.

7. World malaria report 2017 / WHO, Geneva. — 2017. — 196 pp.

8. Rowe, J.A. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to human cells: molecular mechanisms and therapeutic implications / J.A Rowe // Expert Reviews in Molecular Medicine. — 2009. —Vol.11. — P.1-29.

9. David, P.H. Parasite sequestration in *Plasmodium falciparum* malaria: spleen and antibody modulation of cytoadherence of infected erythrocytes / P. H. David [at al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1983. — Vol. 80,№ 16. — P. 5075-5079.

10. Warimwe, G.M. Serological Conservation of Parasite-Infected Erythrocytes Predicts *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 Gene Expression but Not Severity of Childhood Malaria / G.M. Warimwe [at al.] // Infection and Immunity. — 2016. — Vol.84,№5. — P. 1331-1335.

11. Baruch, D.I. Cloning the *P.falciparum* gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes / D.I. Baruch [at al.] // Cell. — 1995. — Vol.82,№1. — P.77—87.

12. Smith, J.D. Switches in expression of *Plasmodium falciparum* var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes / J.D. Smith [at al.] // Cell. — 1995. — Vol.82,№1. — P.101—110.

13. Kirchner, S. Recent advances in malaria genomics and epigenomics / S. Kirchner [at al.] // Genome Med. — 2016. — Vol.8,№1. — P.1-17.

14. Bechtsi, D.P. Genomics and epigenetics of sexual commitment in *Plasmodium* / D.P.Bechtsi, A.P.Waters // International Journal for Parasitology. — 2017. — Vol. 47. — P. 425-434.

15. Pasternak, N.D. PfEMP1: An antigen that plays a key role in the pathogenicity and immune evasion of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* / N.D. Pasternak, R. Dzikowski // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. — 2009. — Vol.41,№7. — P.1463—1466.

16. Smith, J.D. Classification of adhesive domains in the *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 family / J.D. Smith [at al.] // Molecular and Biochemical Parasitology. — 2000. — Vol.110,№2. — P.293—310.

17. Rug, M. The role of KAHRP domains in knob formation and cytoadherence of *P.falciparum*-infected human erythrocytes / M. Rug [at al.] // Blood. — 2006. — Vol.108,№1. — P.370—378.

18. Senczuk, A. M. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 functions as a ligand for P-selectin / A.M. Senczuk [at al.] / Blood. — 2001. — Vol.98,№10. — P.3132—3135.

19. Turner, L. Severe malaria is associated with parasite binding to endothelial protein C receptor / L. Turner [at al.] // Nature. — 2013. — Vol.498,№7455. — P.502—505.

20. Angeletti, D. Binding of subdomains 1/2 of PfEMP1-DBL1α to heparan sulfate or heparin mediates *Plasmodium falciparum* resetting / D. Angeletti [at al.] // PLoS One. — 2015. — Vol.10,№3. — P.1-15.

21. Smith, J.D. Identification of a Plasmodium falciparum intercellular adhesion molecule-1 binding domain: A parasite adhesion trait implicated in cerebral malaria / J. D. Smith [at al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2000. — Vol.97,№4. — P.1766—1771.

22. Kraemer, S.M. A family affair: var genes, PfEMP1 binding, and malaria disease / S.M. Kraemer, J.D Smith // Current Opinion in Microbiology. — 2006 — Vol.9,№4. — P.374—380.

23. Helms, G. Modeling cytoadhesion of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes and leukocytes — common principles and distinctive features / G. Helms [at al.] // FEBS Letters. — 2016. — Vol.590. —P. 1955—1971.

24. Lalchhandama, K. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 / K. Lalchhandama // WikiJournal of Medicine. — 2017. — Vol.4,№1. — P.1-8.

25. Michal, F. Designing a VAR2CSA-based vaccine to prevent placental malaria / F.Michal, E.D.Patrick // Vaccine. — 2015. -Vol.33,№1. — P.7483-7488.

26. Clinton, K.Y. Structural conservation despite huge sequence diversity allows EPCR binding by the PfEMP1 family implicated in severe childhood malaria / K.Y. Clinton [at al.] // Cell Host Microbe. — 2015. — Vol.17,№ 1. — P.118—129.

27. Bechtsi, D.P. Genomics and epigenetics of sexual commitment in Plasmodium / D.P. Bechtsi, A.P. Waters // International Journal for Parasitology. — 2017. — Vol.47. — P. 425—434.

28. Chen, D.S. A Molecular Epidemiological Study of var Gene Diversity to Characterize the Reservoir of *Plasmodium falciparum* in Humans in Africa / D.S. Chen [at al.] // PLoS ONE. — 2011. — Vol.6. — P.1-12.

29. Mundwiler-Pachlatkoa, E. Maurer's clefts, the enigma of *Plasmodium falciparum* / E. Mundwiler-Pachlatkoa, H.-P. Beck // PNAS. — 2013 — Vol. 110,№50. — P.19987—19994.

Авторский коллектив:

Усков Александр Николаевич — заместитель директора по научной работе (по разработке и координации национальных и международных проектов) Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)346-22-02, e-mail: aouskov@gmail.com

Соловьев Алексей Иванович — профессор кафедры биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-32-55, e-mail: solopiter@gmail.com

Кравцов Вячеслав Юрьевич — заведующий кафедры биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-32-55, e-mail: kvyspb@rambler.ru

Гудков Роман Владимирович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-32-55, e-mail: gudkoff@mail.ru

Коломоец Елена Викторовна — руководитель медицинской службы АО «Компания Бокситов Киндия» ОК «РУСАЛ», e-mail: Elena.Kolomoets@rusal.com

Левковский Андрей Евгеньевич — управляющий госпиталем «Фригия», координатор научного клинико-диагностического центра эпидемиологии и микробиологии; e-mail: Andrey.Levkovskiy@rusal.com