

# ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИЕЙ В ГВИНЕЙСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

М.И. Буаро<sup>1</sup>, С. Бумбали<sup>1</sup>, О.К. Константинов<sup>1</sup>, С. Каливоги<sup>1</sup>, М. Кулибали<sup>2</sup>, А.С. Ба<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт Пастера Гвинеи, г. Киндия, Гвинейская Республика

<sup>2</sup> Международный исследовательский центр тропических инфекций (CIRIT), г. Н'Зерекоре, Гвинейская Республика

**Резюме.** Малярия в Гвинейской Республике — основная причина заболеваемости и смертности. По обращаемости в медицинские учреждения она занимает первое место (30–40% от всех обращений) и является основной причиной смерти в больницах. Ежегодно регистрируется до 8 640 000 случаев заболевания и около 60 000 смертей из-за малярии среди детей. В статье представлены результаты изучения изменений показателей иммунитета на разных стадиях заболевания малярией при лечении местного населения с одной стороны, и иммунный статус европейцев на фоне лечения препаратами хлорокина — с другой. Показано, что иммунный статус (клеточный и гуморальный иммунитет) населения Гвинеи, эндемичной по малярии, отличается от иммунитета европейцев, временно проживающих в тропиках. При легком течении малярии отмечается нарастание числа Т-лимфоцитов и количества иммуноглобулинов IgG, тогда как при тяжелых формах малярии отмечено резкое снижение этих показателей. Существенное увеличение числа В-лимфоцитов происходит вне зависимости от лечения малярии и не зависит от тяжести заболевания. Отмечено также, что появление антител LSA1-41 происходило в большей степени у взрослых по сравнению с детьми. У взрослых пациентов и у детей установлена положительная корреляция между иммуноглобулинами IgM и IgG.

**Ключевые слова:** тропическая малярия, *Plasmodium falciparum*, антитела, иммуноглобулины, Гвинея.

## INDICES OF IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS OF FALCIPARUM MALARIA IN REPUBLIC OF GUINEA

Boiro M.Y.<sup>a</sup>, Boumbali S.<sup>a</sup>, Konstantinov O.K.<sup>a</sup>, Kalivogui S.<sup>a</sup>, Koulibali M.<sup>b</sup>, Bah A.C.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Pasteur Institute of Guinea, Kindia, Republic of Guinea

<sup>b</sup> International Research Center of Tropical Infections, Nzerekore, Republic of Guinea

**Abstract.** Malaria in the Republic of Guinea is the main cause of morbidity and lethality. It takes the first place in number of all visits in medical service (30–40%) and is the main cause of hospital death. One records annually more than 8 millions malaria cases, and about 60 000 children deaths. Results of study of immune response changing on different disease phases in treatment of autochthon population and immune status of Europeans are presented. It was shown that immunity status (cellular and humoral) in population of Guinea (an endemic country on falciparum malaria) differs from one in Europeans living in tropics. During light forms of malaria one records an increase of T-lymphocyte and IgG number, whereas in grave cases one observed the acute decrease of these indices. The essential increase of B-lymphocyte number does not depends from gravity of disease and from malaria treatment. It was established that appearance of LSA1-41 antibodies was in a more degree in adult patients than in children. The positive correlation between IgM and IgG was established in adult patients as in children.

**Key words:** falciparum malaria, antibodies, immunoglobulins, Republic of Guinea.

### Адрес для переписки:

Константинов Олег Константинович  
Республика Гвинея, г. Киндия, ПЯ 146, Институт Пастера Гвинеи.  
Тел.: (224) 655-09-88-33.  
E-mail: olegkonst@mail.ru

### Contacts:

Oleg K. Konstantinov  
Republic of Guinea, Kindia, BP146, Pasteur Institute of Guinea.  
Phone: (224) 655-09-88-33.  
E-mail: olegkonst@mail.ru

### Библиографическое описание:

Буаро М.И., Бумбали С., Константинов О.К., Каливоги С., Кулибали М., Ба А.С. Показатели иммунитета у больных тропической малярией в Гвинейской Республике // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. С. 151–156. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-151-156

© Буаро М.И. и соавт., 2016

### Citation:

Boiro M.Y., Boumbali S., Konstantinov O.K., Kalivogui S., Koulibali M., Bah A.C. Indices of immune response in patients of falciparum malaria in Republic of Guinea // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2016, vol. 6, no. 2, pp. 151–156. doi: 10.15789/2220-7619-2016-2-151-156

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2016-2-151-156>

## Введение

Малярия — это трансмиссивное природно-очаговое паразитарное заболевание, вызываемое простейшими рода *Plasmodium*, которое характеризуется лихорадкой, эритроцитопатией и гемолизом. Переносится комарами рода *Anopheles*. Для стран тропического пояса Африки, Азии и Южной Америки малярия представляет серьезную проблему здравоохранения. Ежегодная заболеваемость малярией во всем мире составляет 300–500 млн случаев при летальности 1,5–2,7 млн случаев в год [21]. Экономические и социальные потери от этого заболевания в Африке оцениваются в размере 1,8 млрд долларов ежегодно [19]. В Гвинейской Республике малярия — основная причина заболеваемости и смертности. По обращаемости в медицинские учреждения она занимает первое место (30–40% от всех обращений) и является основной причиной больничной смертности. Ежегодно регистрируется до 8 640 000 случаев малярии и около 60 000 смертей из-за этого заболевания среди детей [16].

Основным переносчиком инфекции в Гвинее являются кровососущие комары подсемейства *Anophelinae* рода *Anopheles*: *A. gambiae*, *A. melas*, *A. funestus* и *A. nillii*. Среди 4-х видов возбудителя малярии человека — простейших рода *Plasmodium*: *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae* — в Гвинее наиболее широко распространен первый вид, — *P. falciparum*, — возбудитель тропической малярии. Это также преобладающий вид паразита в тропическом поясе земного шара, вызывающий наиболее тяжелые формы заболевания [3]. Пятый вид паразита — *P. knowlesi*, близкий к *P. falciparum*, известный ранее как возбудитель малярии у обезьян, недавно обнаружен и у человека (Юго-Восточная Азия) [10]. Клиническая картина при первых приступах малярии характеризуется гастритными явлениями, лихорадкой, головной болью и миалгией. Иногда отмечается гепатомегалия; приступы отличаются периодичностью и включают следующие фазы: озноб, подъем температуры, падение температуры, обильное потоотделение [12]. Наблюдаются тяжелые (злокачественные) формы малярии, такие как: церебральная форма, почечная и печеночная недостаточности, спленомегалия, гепатомегалия, гипогликемия, желтуха, тяжелая анемия, отек легких, малярийная кома [12, 16, 20].

Важную роль в формировании иммунитета при малярии играют антитела, о чем свидетельствуют: гуморальный ответ на заражение с преобладанием IgM и IgG у местного населения эндемичных зон [18], профилактика заболевания путем пассивной сывороточной иммунизации неиммунного населения [14] и защита ребенка в течение первых 6 месяцев жизни материнскими антителами [8]. Приобретенный противо-малярийный иммунитет формируется медлен-

но; он неполный, нестерильный, нестабильный и может быстро исчезнуть. Он возникает лишь при регулярном повторном заражении. Иммунитет состоит из 2-х основных компонентов: клеточного и гуморального. Антигены на стадии развития паразита в печени LSA-1-41 (Liver Stage Antigen) провоцируют продукцию Т-лимфоцитов IFN $\gamma$  [17].

Целью работы было:

- определить иммунный статус здорового населения Гвинеи (при отсутствии национальных норм);
- оценить ряд параметров иммунитета у больных малярией среди местного и европейского населения;
- подсчитать общее количество IgM, IgG anti-LSA-1-41;
- определить соотношение между уровнем IgM и IgG anti-LSA-1-41 и уровнем паразитемии.

## Материалы и методы

*Краткая физико-географическая и социально-экономическая характеристика Гвинеи.* Гвинея расположена в центре Западной Африки. Ее площадь составляет 245 857 кв. км. Часть ее территории, протяженностью 320 км, выходит на побережье Атлантического океана. Различают 4 физико-географические области [1]: Нижняя (Приморская) Гвинея, Верхняя Гвинея — горный массив Фута-Джаллон, Верхняя Гвинея — приподнятые равнины бассейна реки Нигер, и Лесная Гвинея — гористая местность, покрытая остатками дождевых тропических лесов. Численность населения Гвинеи, по данным переписи 2014 г., составляет 10 500 000 жителей. По сравнению с 1996 г. она возросла в 1,5 раза. Плотность населения — 42,7 чел. на 1 кв. км. Территории с наибольшей плотностью населения расположены вдоль атлантического побережья (максимальна она в столице, г. Конакри) и в Лесной Гвинее на юго-востоке страны. Средняя продолжительность жизни составляет 53,9 года. Обеспеченность медицинской помощью низка: на 100 тыс. населения приходится 11 врачей. В административном плане страна делится на 8 крупных областей и 33 префектуры. В каждой области имеется областная больница, а в каждой префектуре — больницы префекторального уровня. В столице, помимо частных больниц, находится крупнейший в стране национальный университетский госпиталь «Донка».

*Пациенты.* Первый этап работ проведен в 2007–2010 гг. Обследовали 299 пациентов, больных малярией, из которых было 157 гвинейцев и 41 европеец. 101 человек служил контролем, из которых 51 гвинеец и 50 европейцев. Единственным биоматериалом была кровь пациентов. В качестве контроля взяты люди, не болевшие за послед-

ние 3 месяца никакими бактериальными и паразитарными инфекциями, эндемичными для Гвинеи. Для наблюдения за динамикой показателей иммунитета кровь брали 3 раза. Первый — во время первого обращения к врачу до начала лечения; второй — на 2–3-й день болезни (или лечения); третий — на 7–10-й день после начала лечения, либо на 3–6-й день после химиотерапии хинином.

Второй этап исследования проводили в 2011–2014 гг. Целью его было оценить содержание IgM и IgG anti-LSA-1-41 и выявить соотношение этих показателей и уровня паразитемии. Эта группа пациентов состояла из 144 больных малярией (без злокачественных форм). Среди них было 59 взрослых в возрасте  $\geq 15$  лет и 85 детей моложе 15 лет.

*Отбор проб.* Каждая проба крови разделялась на 2 части. Первая использовалась для гематологических исследований, вторую центрифугировали при 2000 об./мин в течение 10 мин. Полученную плазму хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  в форме аликвоты — 500 мкл/мл.

*Диагностика.* Наличие паразитов определяли в толстой капле крови (окрашенной по методу Романовского–Гимзы) под микроскопом, мазок крови служил для определения вида *Plasmodium*. Выявление антигенов на печеночной стадии (LSA-1-41) выполняли иммуноферментным методом (ELISA).

## Результаты

Результаты работы представлены в таблицах 1–5. Из таблицы 1 следует, что устойчивость к возбудителю малярии у местного населения выше: 77,1% легких форм и 16,5% форм средней тяжести по сравнению с 12,2% легких форм и 82,2% форм средней тяжести у европейцев. В Гвинее, как и во всех африканских странах к югу от Сахары, иммунологических норм нет, поэтому данное исследование — это первая попытка их определения.

Представленные в таблице 2 результаты позволяют уточнить параметры иммунитета у больных малярией в Гвинее на основе сравнения с контролем.

При легкой форме малярии отмечена тенденция к увеличению количества Т-лимфоцитов, при тяжелом течении заболевания наблюдается его резкое падение (табл. 3).

Вместе с тем, соотношение Th/Ts при различной степени тяжести заболевания изменялось незначительно. Иммуноглобулины не столь подвержены воздействию болезни, особенно IgA. Более чувствительны IgM и особенно IgG, количество которых при средних и тяжелых формах достоверно снижается (табл. 4).

Данные таблицы 5 указывают на прямое «вмешательство» нейтрофилов в патогенез малярии.

**ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ МАЛЯРИИ**

Степень тяжести	Местное население			Европейцы		
	Количество	%	Паразитемия	Количество	%	Паразитемия
Легкая форма	121	77,1	От 1–2 до 5–7 в 100 полях зрения	5	12,2	От 1–2 до 7–9 в 100 полях зрения
Средняя тяжесть	26	16,5	От 8–10 до 70–80 в 100 полях зрения	24	82,8	1–2 в 1 поле зрения
Тяжелая форма	10	6,4	80 и выше в 1 поле зрения	2	5,0	30 и выше в 1 поле зрения
Всего	157	100	–	31	100	–

**ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА В КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЕ**

Показатели		Контрольные группы		Европейские нормы
		Гвинейцы (n = 51)	Европейцы (n = 50)	
Иммуноглобулины	IgA, г/л	1,73 $\pm$ 0,05	1,71 $\pm$ 0,01	2,2 $\pm$ 0,2
	IgM, г/л	1,34 $\pm$ 0,2	1,23 $\pm$ 0,02	1,1 $\pm$ 0,1
	IgG, г/л	13,52 $\pm$ 1,35	21,52 $\pm$ 0,27	12,5 $\pm$ 2,5
Т-лимфоциты	%	52,2 $\pm$ 1,1	50,6 $\pm$ 1,0	55,2 $\pm$ 1,2
	Клеток на 1 мл	1205 $\pm$ 61,9	1223,4 $\pm$ 61,1	1210,0 $\pm$ 64,9
В-лимфоциты	%	30,8 $\pm$ 0,59	31,8 $\pm$ 1,3	17,1 $\pm$ 1,1
	Клеток на 1 мл	698,9 $\pm$ 28,4	699,8 $\pm$ 41,6	320,0 $\pm$ 25,5
Нулевые лимфоциты	%	30,5 $\pm$ 0,9	17,6 $\pm$ 1,1	18,0 $\pm$ 1,2
	Клеток на 1 мл	406,2 $\pm$ 29,2	390,0 $\pm$ 32,3	245,6 $\pm$ 26,4
Клеточные розетки	%	45,7 $\pm$ 1,1	45,9 $\pm$ 0,9	57,2 $\pm$ 2,13
	Клеток на 1 мл	992,6 $\pm$ 57,2	996,4 $\pm$ 61,5	1199,2 $\pm$ 64,7
Вспомогательные лимфоциты	% Т-хелперов (Th)	40,4 $\pm$ 1,9	43,5 $\pm$ 1,2	48,0 $\pm$ 3,0
	% Т-супрессоров (Ts)	10,4 $\pm$ 1,04	12,4 $\pm$ 1,3	13,0 $\pm$ 2,5
Соотношение	Th/Ts	3,9	3,5	3,7

Таким образом, у больных реакция иммунитета становится более заметной по сравнению с контролем. Наблюдалось присутствие нейтрофилов, число частичек латекса также существенно увеличивалось. Кроме того, латекс способствует увеличению числа активных лимфоцитов в 1,3 раза и указывает на способность нейтрофилов продуцировать бактерициды (свободные окисленные радикалы, пероксиды). В результате наблюдается резкий подъем титра пероксидов. Стадия заболевания и лечение малярии существенно не влияют на иммунный ответ больного. Наличие различий в уровне ответа антител против LSA-1-41 у взрослых и детей показано на рисунке 1, где видна амплитуда ответа антител у детей и взрослых. Иммунный ответ на уровне IgM у детей и взрослых отличается ( $P = 0,029$ ): у детей количество этих иммуноглобулинов меньше. Кроме того, сравнение ответов IgM против LSA-1-41 указывает на значительное снижение амплитуды у взрослых ( $P < 0,05$ ).

Необходимо было также найти связь между ответами IgG и IgM, чтобы выявить синхронизм этих двух иммуноглобулинов. Была установлена положительная корреляция между ответами IgG и IgM ( $P < 0,001$ , коэффициент корреляции  $R = 0,82$ ) у взрослых и у детей ( $P < 0,001$ ,  $R = 0,78$ ) (рис. 2).

## Обсуждение

Серологические методы не могут быть использованы для диагностики острых приступов малярии, так как выработка антител начинается лишь спустя некоторое время после появления паразитов в крови. Трудно также интерпрети-

ровать результаты серологического анализа. Действительно, присутствие специфических антител может указывать либо на развитие заболевания малярией в данный период, либо на заболевание в прошлом, так как антитела могут существовать в течение 2–3-х лет после перенесенной малярии [4]. Серологический анализ целесообразен для ретроспективной оценки заболевания в случае химиопрофилактики или самолечения [18]. Кроме того, он крайне полезен при обследовании доноров крови в целях предотвращения посттранфузивной малярии, а также для эпидемиологических исследований [4, 11, 13]. Развитие иммунного ответа не требует ни большого количества заражений, ни наличия паразитов в крови, которые его вызывают.

Иммунитет на клеточном уровне приобретает на относительно короткое время и обеспечивает защиту путем угнетения размножения паразитов [15]. Ряд антигенов плазмодия способствуют выработке антител в рамках совместного действия с продукцией Т- и В-лимфоцитов, включая лимфоциты  $CD4^+$ . Механизм этого раннего иммунного ответа против антигенов *P. falciparum* у человека характеризуется пролиферацией лимфоцитов Th1 ( $CD4^+$  и  $CD8^+$ ) в отсутствие антител [15]. Этот процесс сопровождается выработкой (продукцией) цитокина типа Th1, IFN [7, 15]. Действие IFN и активность окиси азота продуцируются многоядерными клетками периферической крови и играют ключевую роль в этом иммунном ответе [15]. Т-лимфоциты продуцируют также IFN, как ответ на антигены на печеночной стадии (LSA) [17]. Клетки T $\gamma\delta$  способны распознать молекулы, принадлежащие *P. falciparum*. Они активируются не пептид-

**ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ МАЛЯРИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Степень тяжести	Т-лимфоциты		В-лимфоциты		Нулевые лимфоциты		Т-хелперы (Th)	Т-супрессоры (Ts)	Соотношение Th/Ts
	%*	клеток/мкл	%	клеток/мкл	%	клеток/мкл			
Легкая форма, n = 78	55,2±1,6	1354,0±38,5	23,6±1,8	617,8±21,3	21,0±1,7	488,5±43,2	41,2±2,3	12,8±0,6	3,2
Средние и тяжелые формы, n = 23	51,1±1,7	953,6±44,3	24,2±1,5	442,5±12,6	25,2±1,8	479,0±35,0	34,7±1,2	11,1±0,9	3,1
Реконвалесценты, n = 16	58,5±1,4	1529,0±50,4	19,6±0,8	448,0±31,1	21,9±2,0	553,3±27,8	34,8±1,1	9,8±0,4	3,5
Контроль, n = 51	52,2±1,1	1205,3±41	38,8±0,6	698,9±28,4	17,5±0,9	406,2±29,2	40,4±1,9	10,4±1,0	3,9

**Примечание.** \* процент от общего числа всех типов лимфоцитов.

**ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ МАЛЯРИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

Степень тяжести	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л
Легкая форма, n = 78	1,77±0,06	1,42±0,07	21,1±1,17
Средние и тяжелые формы, n = 23	1,49±0,14	1,14±0,10	16,1±1,5
Реконвалесценты, n = 16	1,36±0,08	1,09±0,04	15,52±1,30
Контроль, n = 51	1,73±0,05	1,34±0,2	13,52±1,35

**ТАБЛИЦА 5. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИЕЙ ДО, ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ**

Показатели		До лечения	В ходе лечения (2–3-й день после заболевания)	Рековалесценты (7–10-й день после заболевания)	Контроль (местное население)
Активность окисления	титр	240±69	210±38	220±16,7	62±12
Катинический потенциал	%	54,6±1,6	66,0±2,4	71,1±2,0	82±0,8
	ССМ	1,19±0,09	1,57±0,1	1,66±0,08	1,83±0,1
Фагоцитоз (%)	Латекс-тест	80,0±2,4	78,8±1,8	73,7±1,4	52,3±1,4
	NBT	31,2±2,3	41,6±3,2	38,2±2,8	8,9±0,6
	Act. NTB	44,2±3,2	49,5±1,9	45,1±1,8	18,7±0,9
Т-лимфоциты	%	56,2±2,3	53,2±1,5	58,5±1,6	52,2±1,1
	клеток/мкл	955±73	947,8±54	1321±46	1205±61,9
В-лимфоциты	%	19,8±1,9	17,4±1,4	17,3±1,3	30,8±0,59
	клеток/мкл	342,7±44,5	348±25,4	418,0±31	698,9± 28,4
Лимфоциты Т-хелперы (Th)	%	37,6±1,2	36,2±0,9	32,3±1,1	40,4±1,9
Лимфоциты Т-супрессоры (Ts)	%	13,0±0,8	13,9±0,7	12,3±0,8	10,4±1,0
Соотношение Th/Ts		2,9	2,6	2,6	3,9
Иммуноглобулины	IgA	1,25±0,06	1,25±0,04	1,82±0,16	1,73±0,5
	IgM	0,67±0,08	0,98±0,06	1,0 ±0,11	1,34±0,2
	IgG	13,4±0,03	12,7±0,52	12,6±0,28	13,5±1,35

ными антигенами и могут зависеть от другого типа клеточной активности, например, от моноцитов и дендритных клеток [19]. Они выделяют противовоспалительные цитокины, способные ингибировать бесполое формы *Plasmodium* [6]. Моноциты (макрофаги), активированные гликозилфосфатидилинозитолами (GPI), провоцируемыми *P. falciparum* [9], играют роль в очищении от паразитов посредством механизма, называемого ADCI (антитела, зависящие от ингибирования клеток) [2].

## Выводы

– Иммунный статус населения Гвинеи (эндемичной зоны по малярии) отличается от такового у европейцев, временно пребывающих

в этой стране, как на уровне клеточного, так и гуморального иммунитета.

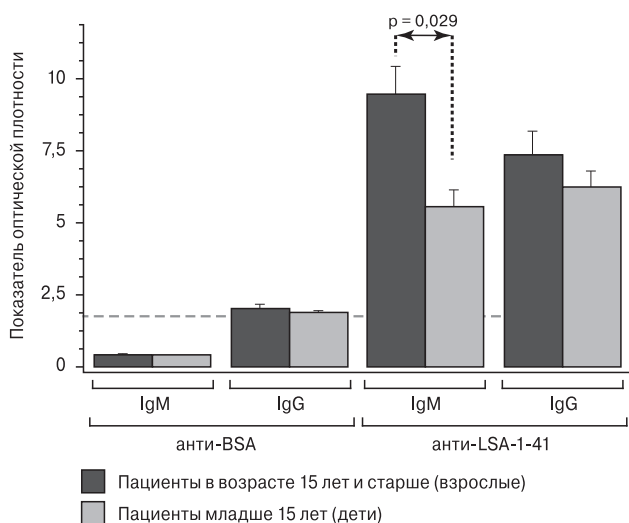
– При легкой форме малярии наблюдается тенденция увеличения количества Т-лимфоцитов и резкое его падение при тяжелых формах болезни.

– Увеличение количества В-лимфоцитов происходит независимо от тяжести заболевания.

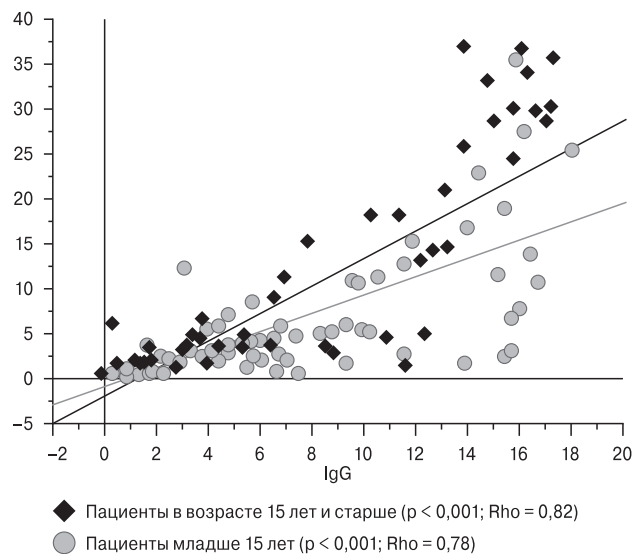
– Количество иммуноглобулинов IgG зависит от тяжести болезни. Оно составляет 21, Ig/l при легких формах и 16, Ig/l при тяжелых.

– Уровень ответа антител против LSA-1-41 выше у взрослых по сравнению с детьми, имеются различия и в уровне IgM ( $P = 0,029$ ).

– Имеется положительная связь между ответами IgM и IgG как у взрослых ( $P < 0,001$ ,  $R = 0,82$ ), так и у детей ( $P < 0,001$ ,  $R = 0,78$ ).



**Рисунок 1. Соотношение антител IgM и IgG и на стадии развития паразита в крови (BSA) и в печени (LSA-1-41) у взрослых и детей**



**Рисунок 2. Соотношение процентного содержания антител IgM и IgG в крови взрослых и детей**

## Список литературы/References

1. Гвинея. Справочник. Москва: Наука, 1980. 270 с. [Guinea. Spavochnik. [Guinea. Guide]. Moscow: Nauka, 1980, 270 p.
2. Bouharoun-Tayoun H., Oeuvaray C., Lunel F., Druilhe P. Mechanisms underlying the monocyte-mediated antibody-dependent killing of Plasmodium falciparum asexual blood stages. *J. Exp. Med.*, 1995, vol. 182, no. 2, pp. 409–418.
3. Bruneel F. Paludisme grave. *Anesthésie-réanimation*, 2009, 36-984-B-10, doi: 10.1016/S0246-0289(09)50990-5
4. Camara B., Kantambadouno J.B., Martin-Blondel G., Berry A., Alvarez M., Benoit-Vical F., Delmont J., Bouchaud O., Marchou B. Splénomégalie palustre hyperimmune : à propos de trois cas cliniques et revue de la littérature. *Méd. Mal. Infect.*, 2009, vol. 39, no. 1, pp. 29–35, doi: 10.1016/j.medmal.2008.09.002
5. Cooper E.L., Kauschke E., Cossarizza A. Annelid humoral immunity: cell lysis in earthworms. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2001, vol. 484, pp. 169–183.
6. Farouk S.E., Mincheva-Nilsson L., Krensky A.M., Dieli F., Troye-Blomberg M. Gamma delta T cells inhibit in vitro growth of the asexual blood stages of Plasmodium falciparum by a granule exocytosis-dependent cytotoxic pathway that requires granulysin. *Eur. J. Immunol.*, 2004, vol. 34, no. 8, pp. 2248–2256.
7. Good M.F. Towards a blood-stage vaccine for malaria: are we following all the leads? *Nat. Rev. Immunol.*, 2001, vol. 1, no. 2, pp. 117–125.
8. Impact — malaria. URL: [http://en.sanofi.com/csr/patient/priorities/access\\_to\\_care/access\\_to\\_medicines/malaria/malaria.aspx](http://en.sanofi.com/csr/patient/priorities/access_to_care/access_to_medicines/malaria/malaria.aspx) (20.12.2014)
9. Krishnegowda G., Hajjar A.M., Zhu J., Douglass E.J., Uematsu S., Akira S., Woods A.S., Gowda D.C. Induction of proinflammatory responses in macrophages by the glycosylphosphatidylinositols of Plasmodium falciparum: cell signaling receptors, glycosylphosphatidylinositol (GPI) structural requirement, and regulation of GPI activity. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, no. 9, pp. 8606–8616.
10. Lee K.S., Cox-Singh J., Brooke G., Matusop A., Singh B. Plasmodium knowlesi from archival blood films: Further evidence that human infections are widely distributed and not newly emergent in Malaysian Borneo. *Int. J. Parasitol.*, 2009, vol. 39, no. 10, pp. 1125–1128, doi: 10.1016/j.ijpara.2009.03.003
11. Makler M., Palmer C.J., Ager A.L. A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1998, vol. 92, no. 4, pp. 419–433.
12. Malvry D., Djossou F., Thiebaut R., Le Bras M. Plasmodies-Malaria. Formes cliniques, diagnostic. In: *Encycl. Méd. Chir., Maladies Infectieuses*, 8-507-A-20, 2000, 16 p.
13. Minodier P. Dépistage du paludisme: tests rapides. *J. Pédiatr. Puériculture*. 2005, vol. 18, pp. 386–388.
14. Pages F., Orlandi-Pradines E., Corbel V. Vecteurs du paludisme: biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Méd. Mal. Infect.* 2007, vol. 37, no. 3, pp. 153–161.
15. Pombo D.J., Lawrence G., Hirunpetcharat C., Rzepczyk C., Bryden M., Cloonan N., Anderson K., Mahakunkijcharoen Y., Martin L.B., Wilson D., Elliott S., Eisen D.P., Weinberg J.B., Saul A., Good M.F. Immunity to malaria after administration of ultra-low doses of red cells infected with Plasmodium falciparum. *Lancet*, 2002, vol. 360, no. 9333, pp. 610–617.
16. Popov A.F., Lamah N.E., Konstantinov O.K., Baldé M.C., Camara S.K., Boiro M.Y. Manuel sur le paludisme. Conakry, 2007.
17. Schofield L., Villaquiran J., Ferreira A., Schellekens H., Nussenzweig R., Nussenzweig V. Gamma interferon, CD8+ T cells and antibodies required for immunity to malaria sporozoites. *Nature*, 1987, vol. 330, no. 6149, pp. 664–666.
18. Sergent E., Definition of immunity and premunition. *Arch. Inst. Pasteur. Alger.*, 1950, vol. 28, no. 4, pp. 429–440.
19. Siala E., Ben Abdallah R., Bouratbine A., Aoun K. Actualités du diagnostic biologique du paludisme: current biological diagnosis of malaria. *Revue Tunisienne d'Infectiologie*, 2010, vol. 4, pp. 5–9.
20. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPLIF). Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à Plasmodium falciparum recommandations pour la pratique clinique (Revision 2007 of the 1999 Consensus conference). *Réanimation*, 2008, vol. 17, pp. 1–54.
21. World Health Organization. Severe falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2000, vol. 94, suppl. 1, pp. 1–90.

**Авторы:**

**Буаро М.И.**, к.б.н., профессор, генеральный директор Института Пастера Гвинеи, г. Киндия, Гвинейская Республика;  
**Бумбали С.**, к.б.н., профессор, директор докторской школы Института Пастера Гвинеи, г. Киндия, Гвинейская Республика;  
**Константинов О.К.**, к.б.н., научный сотрудник Института Пастера Гвинеи, г. Киндия, Гвинейская Республика;  
**Каливоги С.**, к.б.н., зам. директора Института Пастера Гвинеи по научной работе, г. Киндия, Гвинейская Республика;  
**Кулибали М.**, к.б.н., директор Международного исследовательского центра тропических инфекций, г. Н'Зерекоре, Гвинейская Республика;  
**Ба А.С.**, научный сотрудник Института Пастера Гвинеи, г. Киндия, Гвинейская Республика.

**Authors:**

**Boiro M.Y.**, PhD (Biology), Professor, General Director of Pasteur Institute of Guinea, Kindia, Republic of Guinea;  
**Boumbali S.**, PhD (Biology), Professor, Director of Doctor's School, Pasteur Institute of Guinea, Kindia, Republic of Guinea;  
**Konstantinov O.K.**, PhD (Biology), Researcher, Pasteur Institute of Guinea, Kindia, Republic of Guinea;  
**Kalivogui S.**, PhD (Biology), Vice-Director of Pasteur Institute of Guinea, Nzerekore, Republic of Guinea;  
**Koulibali M.**, PhD (Biology), Director of International Research Center of Tropical Infections, Kindia, Republic of Guinea;  
**Bah A.C.**, Researcher, Pasteur Institute of Guinea, Kindia, Republic of Guinea.

Поступила в редакцию 15.02.2016  
 Принята к печати 15.03.2016

Received 15.02.2016  
 Accepted 15.03.2016