

## БЕЗСИМПТОМНА МАЛЯРІЯ, ЕРИТРОПОЕЗ ТА ПЛАЗМОДІЙ

Павліченко В.І., Приходько О.Б., Ємець Т.І., Малєєва Г.Ю.

Запорізький державний медичний університет  
пр. Маяковського, 26, 69000, м. Запоріжжя  
pavlichenko.victor@gmail.com, alexbor.336855@gmail.com,  
t.emets66@gmail.com, g.maleeva.1985@gmail.com

Багато століть людство веде боротьбу з малярією, але все рівно вона щорічно забирає життя майже у 0,5 млн. населення планети. Експерти ВООЗ вважають, що не існує ні біологічних, ні екологічних перешкод для її ліквідації і тому для зниження світового тягаря хвороби консультативна група MalERA Refresh представила оновлену програму багатограних інтегрованих досліджень, які мають об'єднати наукові зусилля в галузі імунології людини, паразитології та ентомології. На основі огляду даних різних дослідників нами виділено та узагальнено взаємопов'язані експериментальні та теоретичні роботи із безсимптомної малярії; термінальних стадій еритропоезу та впливу на нього плазмодіїв. Показано, що безсимптомна малярія має глобальне поширення і в ендемічних регіонах досягає 24–56 %. Відмічено, що ці інвазії є передвісником майбутніх клінічних проявів та резервуаром подальшої передачі переносникам незрілих статевих стадій паразита – комарам *Anopheles*. Підкреслено необхідність покращення діагностики носіїв патогена. Зазначено, що розвиток статевої лінії плазмодіїв відбувається у еритробластних острівцях кісткового мозку людини, з одночасним гальмуванням еритропоезу. Очевидно, розробка засобів впливу на розвиток гаметоцитів заблокує передачу. Встановлено, що ключову роль у еритропоезі грають мікроРНК-451 зрілих еритроцитів, які пригнічують розвиток *Plasmodium falciparum* шляхом ковалентної інтеграції в його мРНК. *Ключові слова:* безсимптомна малярія, плазмодії, гаметоцитогенез, еритробласти, еритропоез, мікроРНК.

**Asymptomatic malaria, erythropoiesis and plasmodium. Pavlichenko V., Prikhodko O., Yemets T., Maleeva G.**

Humans has been battling malaria for centuries, but it still kills nearly 0.5 million people a year. WHO experts believe that there are no biological or environmental barriers to its elimination, and to reduce the global burden of the disease, the MalERA Refresh Advisory Group has presented an updated program of multifaceted integrated research that combines research in human immunology, parasitology and entomology. Based on a review of data from various researchers, we have identified and summarized interrelated experimental and theoretical work on asymptomatic malaria; terminal stages of erythropoiesis and the influence of Plasmodium on it. It has been shown that asymptomatic malaria is global and reaches 24–56 % in endemic regions. It is noted that these invasions are a precursor of future clinical manifestations and a reservoir of further transmission from carriers of immature sexual stages of the parasite to the *Anopheles* mosquitoes. It is marked that necessary to improve the diagnosis of pathogen carriers. It is noted that the development of the sex generation of Plasmodium occurs in the erythroblastic islets of the human bone marrow, with simultaneous inhibition of erythropoiesis. Therefore, the development of means of influencing the development of gametocytes will block the transfer. It has been established that the key role in erythropoiesis is played by microRNA-451 of mature erythrocytes, which inhibit the development of Plasmodium falciparum by covalent integration into its mRNA. *Key words:* asymptomatic malaria, plasmodium, gametocytogenesis, erythroblasts, erythropoiesis, miRNA.

**Постановка проблеми.** Незважаючи на надзвичайні зусилля людства у боротьбі з малярією, у багатьох країнах світу вона продовжує бути ендемічною і провідною причиною щорічної захворюваності (~200 млн.) та смертності (~0,5 млн.) населення [1]. Зниженню тягаря хвороби та зменшенню її поширення заважає наявність в ендемічних районах безсимптомної малярії [2-10], за якої людина є носієм та джерелом передачі кровосисним комарам *Anopheles* для подальшого розвитку незрілих статевих стадій збудника і, в майбутньому, поширенню паразита серед людей.

В еритроцитах людини розвиваються 2 лінії різних видів малярійних плазмодіїв: статеві (гаметоцитарна) та безстатеві (еритроцитарна). Розвиток гаметоцитарних стадій паразита відбувається у еритробластних острівцях кісткового мозку, завдяки чому гальмується еритропоез хазяїна [11]. Виходячи з цього, розробка засобів впливу на розвиток гаметоцитів призведе до блокування передачі збудника і людина перестане бути їх джерелом [12].

У цьому огляді узагальнено взаємопов'язані дані досліджень трьох тем: безсимптомна малярія; термінальні стадії еритропоезу та вплив на них плазмодіїв.

**Актуальність дослідження.** Експерти ВООЗ вважають, що не існує ні біологічних, ні екологічних перешкод для ліквідації малярії і тому для зниження світового тягаря хвороби консультативна група MalERA Refresh представила оновлену програму багатограних інтегрованих досліджень, які мають об'єднати наукові зусилля в галузі імунології людини, паразитології та ентомології [13,14].

Необхідно удосконалити ідентифікацію безсимптомних носіїв збудників, які представляють значну загрозу повторного відродження малярії. Ідентифікація таких носіїв вимагає підвищеного рівня обізнаності, а біомаркери для компетенції передачі патогена покращать виявлення та розуміння гетерогенності природних інвазій. Важливою сферою для майбутніх досліджень є розробка необхідних клітинних ліній та інших інструментів культури *in vitro* *P. vivax* для генерування гаметоцитів

і перевірки блокування їх передачі комарам, а також підготовка кваліфікованого персоналу [14,15].

В Україні на думку Трихліба В.І. [16], науковці приділяють мало уваги вивченню малярії та дуже обмежені ґрунтовними працями у цій галузі, незважаючи на щорічні летальні випадки (близько 6 %) від імпорту у нашу державу цієї хвороби. Серед багатьох причин, що призвели до таких наслідків, є відсутність підготовки в Україні спеціалістів-маляріологів (лікарів, ентомологів, гідротехніків) [17].

**Зв'язок авторського доробку із важливими науковими та практичними завданнями.** Враховуючи, що в Україні щорічно реєструються випадки імпортованої малярії, залишаються актуальними наші попередні публікації про оптимізацію захисту територій від переносників та проведення моніторингових регіональних еколого-фауністичних досліджень [18]; про стратегію боротьби з різними видами та штамами плазмодіїв, особливо з *P. vivax*, яку слід спрямувати на безсимптомні інвазії [19]; що дозволяє стверджувати про значне збільшення загрози захворюваності та ризик її реінтродукції у зв'язку зі значними міграціями населення [20]. У цьому огляді ми зосереджуємо увагу на сучасному стані експериментальних та теоретичних питаннях взаємодії паразит-хазяїн.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Небезпека безсимптомної малярії полягає в тому, що вона призводить до утворення часткового імунітету, за рахунок якого лихоманка та інші гострі симптоми при цьому не виникають і люди за медичною допомогою не звертаються [3]. У Африці, на південь від Сахари, населення здебільше уражається *Plasmodium falciparum* (99 %), який, окрім важких наслідків, викликає безсимптомну малярію від 24 % [9] до 28,2 % [10], а за даними Slater H.C. et al. [8] – навіть 55,4 %. У Перу та інших регіонах Амазонії домінує *P. vivax* (77,2 – 94,8 %) і спричинює 56 % безсимптомного носійства [19], а на безмежно великому Азійсько-Тихоокеанському ареалі, він у 80 % випадків призводить до гострої, безсимптомної, субпатентної та латентної малярії [6]. Подібні інвазії є передвісником майбутніх клінічних проявів та резервуаром подальшої передачі переносникам, якщо під час живлення кров'ю, в їх організм потраплять чоловічі та жіночі гаметоцити (незрілі статеві стадії паразита).

У *P. falciparum* вони мають чітку морфологію, діагностуються мікроскопічно і розвиваються протягом 8-10 днів, а гаметоцити *P. vivax* можна виявити лише за допомогою ПЛР вже через 3-5 днів після появи перших клінічних симптомів хвороби [11]. Для краще дослідженого *P. falciparum* характерно п'ять стадій гаметоцитів, з яких у периферичній крові виявляється лише остання, а попередні уражують клітини термінальної диференціації еритропоєзу, інгібуючи його [11,21]. Створення культури однорідної статевої популяції цього виду дозволило вста-

новити її розвиток у часі. Так, на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й та 12-й дні у культурі становили гаметоцити I стадії 92,30 %; II стадії 87,40 %; III стадії 86,20 %; IV стадії 89,00 % та V стадії 91,90 % відповідно [22]. Такі культури можна використовувати для тестування сполук – кандидатів на ліки / вакцини.

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття.** Мета дослідження – звернути увагу науковців та лікарів на існування та небезпеку безсимптомної малярії, попередити лікарів про наявність труднощів її виявлення, підкреслити значимість вивчення розвитку і взаємодії еритроїдів та плазмодіїв.

**Новизна.** З'ясування ролей безсимптомної малярії, як джерела передачі збудників векторам, та еритропоетичної ніші у розвитку статевої (гаметоцитарної) та безстатевої (еритроцитарної) ліній малярійного плазмодія, сприятиме виявленню нових мішеней для впливу і збільшить інформативну базу для розробки нових терапевтичних засобів.

**Методологічне або загальнонаукове значення.** У результаті дослідження з'ясовано, що вітчизняні та іноземні науковці використовують різні терміни при розгляді однакових клітинних структур, явищ чи процесів. Бойко Н.І. та Бойко Г.В. [23] звертають увагу на невідповідність термінології морфологічно розпізнаваних клітин постнатального еритропоєзу до англійських джерел. Натомість майже у всіх опрацьованих нами закордонних статтях науковці використовують такий послідовний ряд клітин термінальної диференціації еритропоєзу: проеритробласт, базофільний еритробласт, поліхроматофільний еритробласт, ортохроматофільний еритробласт, ретикулоцит та еритроцит [24].

**Викладення основного матеріалу:**  
**I. Безсимптомна малярія.** Стандартного визначення терміну «безсимптомна малярія» не існує [3], але вона широко поширена в ендемічних регіонах, де її ще називають «субмікроскопічною» [4], «субпатентною» [6,8] та «невидимою» [6]. Безсимптомна малярія, зазвичай, діагностується експрес-методами та мікроскопічно і, як правило, при цьому пропускається близько 30-50 % інвазій [3], що призводить до важких наслідків: хронічного гемолізу та симптоматичним рецидивам, які супроводжуються щоразовою втратою 8-14 % еритроцитарної маси; плацентарній інвазії під час вагітності і як підсумок – викидням, передчасним пологам, післяпологовим кровотечам, збільшенню неонатальної смертності [3,9]; зниженню рівня тромбоцитів і гемоглобіну та підвищенню рівня С-реактивного білка (маркера запалення) та фактору Віллебранда (маркера активації ендотелію) [9], бактеріальній коінфекції [3]. Підраховано, що бактеріємія в Африці сягає 1 млн. випадків, з яких 20 % летальні, а 60 % з них пов'язані з малярією [3]. Ці результати свідчать про необхідність розробки чутливих діагностичних інструментів для виявлення різноманітного резервуара паразитів і потенційних джерел передачі інвазії [25].

Виходячи з того, що безсимптомна малярія має глобальне розповсюдження, а також, що її спричинюють всі види / штами плазмодіїв: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, *P. vivax* та *P. ovale* (*curtisi* / *walikeri*), слід виокремити два останні види, які характеризуються наявністю «сплячих» печінкових форм – гіпнозоїтів. Ця стадія *P. vivax* та *P. ovale* призводить до латентної форми малярії, яка може давати клінічний прояв через тижні, місяці чи роки потому [7,17]. Отже персистенція малярії виникає у безсимптомних носіїв за рахунок еритроцитарних стадій та гіпнозоїтів, але циркуляцію збудника серед людей забезпечує лише вектор-*Anopheles*, який з кров'ю поглинає гаметоцитів V стадії розвитку.

**II. Термінальні стадії еритропоезу.** В організмі людини / ссавців плазмодії проходять складний шлях: спочатку вони інвазують клітини печінки, потім еритроцити кровообігу, звідки невелика частина популяції збудника переходить від безстатевої (шизонтої) проліферації до статевої (гаметоцитарної), яка диференціюється у еритробластних острівцях кісткового мозку. Науковці Американської спільноти гематологів Neveu G., et al. [21] створили синхронізовану культуру первинних еритробластів людини, яку інвазували еритроцитарними шизонтами *P. falciparum*. При зараженні еритроласти були на поліхроматофільній стадії, а виявлення специфічного для гаметоцитів білка Pf11-1, підтвердило нормальний розвиток незрілих статевих паразитів від стадії I до IV в паренхімі кісткового мозку, а V – в еритроцитах кровообігу. Виникає питання, яким чином можна блокувати цей розвиток та передачу збудників до вектора?

Розробка та використання методу аналізу активності антималярійних сполук SaLSSA (Saponin-lysis Sexual Stage Assay – аналіз статевої стадії на сапонін-лізис), відносно гаметоцитів, показало, що 90 % відомих препаратів не інгібують п'яту стадію [22]. Окремий аналіз, давно використовуваних на практиці 400 похідних хініну та артемізиніну, виявив, що 216 з них гальмують розвиток першої стадії, 78 – третьої та 79 – п'ятої. Також встановлена антитрансляційна дія на протеасому та апікопласт гаметоцита п'ятої стадії *P. falciparum* антибіотика тіострептона, який раніше не використовувався для лікування пацієнтів. Але механізм дії більшості сполук та ідентичність активних метаболітів залишаються невідомими.

**III. Вплив плазмодіїв на еритропоез.** Ураження людини збудниками малярії призводить до зниження продукції еритроїдних клітин, дизеритропоезу (анізоцитозу, поїкілоцитозу) та неефективному еритропоезу (передчасної загибелі еритроцитів та зниження їх продукції) [26]. Встановлено, що *P. falciparum* у Гамбії, а *P. vivax* у Таїланді спричинювали у хворих дизеритропоетичні зміни у кістковому мозку та деградацію еритробластів.

Сутність цих взаємодій на межі патоген/хазяїн малодосліджена, але відомо, що до них плазмодіїв

готується заздалегідь. Показано, що у *P. falciparum* до цього залучені процеси дерепресії гетерохроматину субтеломерних ділянок хромосом та експресія білку PfHP1 (*P. falciparum* Heterochromatin Protein 1) [27]. Ген цього білку асоційований із понад 400 генами мультигенних родин, які теж розташовані в гетерохроматині і переважно кодують білки, що транспортуються в еритроцити. Цей генотиповий потенціал паразита забезпечує його безмежним числом варіацій антигенів і як наслідок, інвазію в клітини хазяїна, адаптацію та виживання. Як зазначалось раніше, в еритроцитах йде розвиток 2 ліній плазмодія – безстатевих / статевих стадій. Після кожного циклу безстатевої реплікації білок PfHP1 знову і знову залучається до утворення гетерохроматину. Навпроти, за дії стресових факторів змінюється реструктуризація гетерохроматину і невелика частина трофозоїтів переходить до утворення статевих стадій, завдяки експресії ~100 генів [28]. Доведено, що активація гена *pfap2-g* призводить до утворення головного регулятора гаметоцитогенезу білку AP2-G, а різні стадії цього процесу представляють потенційні мішені для кандидатів-ліків та блокування передачі.

Реакція хазяїна на ураження проявляється через дії мікроРНК (міРНК), що є головними регуляторами еритропоезу. Серед 359 відомих еритроцитарних мікроРНК найбільший вплив на біологію плазмодіїв проявляє *miR-451* [29]. Встановлено, що при інвазії еритроцитів *P. falciparum* рівень *miR-451* підвищується в 50 разів, вона інтегрується у транскрипти плазмодія та інгібує його розмноження [30]. Навпаки, коли в еритроцитах її рівень низький – паразит продукує везикули з комплексом *miR-451-Ago2*, які полегшують його інвазію в інші клітини та збільшують патогенез. Міжклітинні комунікації за рахунок везикул також сприяють гаметоцитогенезу [31,32].

Також зазначено, що плазмодій пригнічує ериптоз (суїцидальна загибель еритроцитів) інвазованих еритроцитів та індукує його у неінвазованих. Загалом в огляді Lang E. and Lang F. [33] каталогізовано 127 стимуляторів та 33 інгібітори ериптозу, 20 хвороб асоційованих з ним та 12 таргет-генів. Ериптоз усуває інфіковані або дефектні еритроцити, протидіючи паразитемії при малярії та запобігаючи шкідливому гемолізу дефектних клітин. Ці спостереження є основним аргументом на користь використання індукторів ериптозу в якості протималярійного лікування.

Таким чином, взаємодії паразит/хазяїн дуже складні, наше розуміння цих відносин має багато прогалин і потребує подальших досліджень.

**Головні висновки.** Широке поширення безсимптомної малярії в ендемічних регіонах та наявність в них гамонтоносіїв заважає її ліквідації. Необхідна розробка чутливих діагностичних інструментів для виявлення потенційних джерел плазмодіїв та засобів впливу на розвиток гаметоцитів, щоб забезпечити блокування передачі збудників. З'ясування розвитку



різних стадій патогена під час еритропоезу та дії на них антималярійних препаратів вимагає нових зусиль науковців. Розкриття механізмів пригнічення плазмодієм ериптозу інвазованих еритроцитів та його індукція – неінвазованих, є основним аргументом на користь використання індукторів ериптозу в якості протималярійного лікування. Сучасне

розуміння біологічного сенсу цих питань наблизить до зменшення захворюваності на малярію, покращить її профілактику та елімінацію.

**Перспективи використання результатів дослідження.** Отримані результати доповнюють інформативну базу для інтеграції майбутніх стратегій боротьби з малярією.

### Література

1. World Health Organization: World malaria report 2018.
2. WWARN Gametocyte Study Group. Gametocyte carriage in uncomplicated Plasmodium falciparum malaria following treatment with artemisinin combination therapy: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMC Med.* 2016.14:79. doi:10.1186/s12916-016-0621-7
3. Chen I., et al. "Asymptomatic" Malaria: A Chronic and Debilitating Infection That Should Be Treated. *PLoS Med.* 2016 Jan 19.13(1): e1001942. doi: 10.1371/journal.pmed.1001942.
4. Vallejo A.F., et al. Plasmodium vivax gametocyte infectivity in sub-microscopic infections. *Malaria J.* 2016.15:48. <https://doi.org/10.1186/s12936-016-1104-1>
5. Nguiragool W., et al. Very high carriage of gametocytes in asymptomatic low-density Plasmodium falciparum and P. vivax infections in western Thailand. *Parasit Vectors.* 2017.10(1):512. doi:10.1186/s13071-017-2407-y
6. Baird J.K. Asia-Pacific malaria is singular, pervasive, diverse and invisible. *International Journal for Parasitology.* 2017. 47. 371–377. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2016.06.006> 0020-7519/
7. Martin T.C.S., Vinetz J.M. Asymptomatic Plasmodium vivax parasitaemia in the low-transmission setting: the role for a population-based transmission-blocking vaccine for malaria elimination. *Malar J.* 2018. V. 17:89. doi: 10.1186/s12936-018-2243-3
8. Slater H.C. et al. The temporal dynamics and infectiousness of subpatent Plasmodium falciparum infections in relation to parasite density. *Nature communications.* 2019. 10:1433. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09441-1>
9. Wamae K., et al. Transmission and Age Impact the Risk of Developing Febrile Malaria in Children with Asymptomatic Plasmodium falciparum Parasitemia. *The Journal of Infectious Diseases.* 2019. 219. V. 6. P. 936–944. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy591>
10. Kamau E. et al. Epidemiological and clinical implications of asymptomatic malaria and schistosomiasis co-infections in a rural community in western Kenya. *BMC Infect Dis.* 2021. 21:937 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06626-2>
11. Obaldia N., et al. Bone Marrow Is Major Parasite Reservoir in Plasmodium vivax. *Infection. mBio.* 2018. 9(3). doi: 10.1128/mBio.00625-18.
12. Usui M., Williamson K.C. Stressed Out About Plasmodium falciparum Gametocytogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021. Dec 2. 11:790067. doi: 10.3389/fcimb.2021.790067.
13. WHO. Countries and Territories Certified Malaria-Free by WHO. 2021. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/elimination/countries-and-territories-certified-malaria-free-by-who>.
14. The malERA Refresh Consultative Panel on Basic Science and Enabling Technologies. malERA: An updated research agenda for basic science and enabling technologies in malaria elimination and eradication. *PLoS Med.* 2017. 14(11): e1002451. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002451>.
15. Rabinovich R.N., Drakeley C., Djimde A.A., Hall B.F., Hay S.I., Hemingway J., et al. malERA: An updated research agenda for malaria elimination and eradication. *PLoS Med.* 2017. 14(11): e1002456. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002456>
16. Трихліб В.І. Патогенез тропічної малярії (Електронний ресурс). URL: <http://surl.li/bevox>. (дата звернення 25. 01.2022).
17. Голубовская О.А., Шкурба А.В., Колос Л.А. Малярія: монографія. К.: ВСИ «Медицина». 2015. 288 с.
18. Павліченко В.І., Приходько О.Б., Ємець Т.І., Малєєва Г.Ю. Біологічні аспекти малярії: переносники. *Питання біоіндикації та екології.* 2017. Вип. 22. № 2. С. 130–143.
19. Павліченко В.І. Сучасні біологічні дослідження збудника триденної малярії. *Екологічні науки.* 2019. № 1 (24). Т. 1. С. 126–129. DOI <https://doi.org/10.32846/2306-9716-2019-1-24-1-22>.
20. Павліченко В.І. Лабораторна діагностика збудників малярії у неендемичному середовищі: США, Китаї, країнах Європи. *Екологічні науки.* 2019. № 3(26). С. 65-70. DOI <https://doi.org/10.32846/2306-9716-2019-3-26-12>
21. Neveu G., et al. Plasmodium falciparum sexual parasites develop in human erythroblasts and affect erythropoiesis. *Blood.* 2020. 136 (12): 1381-1393. doi:10.1182/blood.2019004746
22. Plouffe D., et al. High-Throughput Assay and Discovery of Small Molecules that Interrupt Malaria Transmission. *Cell Host & Microbe.* 2016. 19. 114–126. January 13. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2015.12.001>
23. Бойко Н.І., Бойко Г.В. Морфологічна характеристика і термінологія клітин еритроїдного ряду. *Український часопис ветеринарних наук.* 2020. Т. 11. № 2. С. 72–81. <https://doi.org/10.31548/ujvs2020.02.007>
24. Жункейра Л.К., Карнейро Ж. Гистология: атлас: учеб. пособие. Пер. с англ. Под ред. В.Л. Быкова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 576 с.
25. Hailemeskel E. et al. The epidemiology and detectability of asymptomatic plasmodium vivax and plasmodium falciparum infections in low, moderate and high transmissions settings in Ethiopia. *Malaria Journal.* 2021. 20:59 <https://doi.org/10.1186/s12936-021-03587-4>
26. Pathak V.A., Ghosh K. Erythropoiesis in Malaria Infections and Factors Modifying the Erythropoietic Response. *Anemia.* 2016. 2016:9310905. doi: 10.1155/2016/9310905.
27. Fraschka S.A., et al. Comparative Heterochromatin Profiling Reveals Conserved and Unique Epigenome Signatures Linked to Adaptation and Development of Malaria Parasites. *Cell Host & Microbe.* 2018. 23. 407–420. March 14. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.008>

28. Acharya P., et al. Host–Parasite Interactions in Human Malaria: Clinical Implications of Basic Research. *Frontiers in Microbiol.* 2017 v.8.- Art.889.- p.-1-16. doi: 10.3389/fmicb.2017.00889
29. Sun L., et al. Red Blood Cells as Potential Repositories of MicroRNAs in the Circulatory System. *Front Genet.* 2020. Jun 3.11:442. doi: 10.3389/fgene.2020.00442.
30. Lamonte G., et al. Translocation of sickle cell erythrocytes microRNAs into Plasmodium falciparum inhibits parasite translation and contributes to malaria resistance. *Cell Host Microbe.* 2012. 12. 187–199. doi: 10.1016/j.chom.2012.06.007
31. Regev-Rudzki N., et al. Cell-cell communication between malaria-infected red blood cells via exosome-like vesicles. *Cell.* 2013. 153. 1120–1133. doi: 10.1016/j.cell. 2013.04.029
32. Mantel P.Y., et al. Infected erythrocyte-derived extracellular vesicles alter vascular function via regulatory Ago2-miRNA complexes in malaria. *Nat. Commun.* 2016. 7:12727. doi: 10.1038/ncomms12727
33. Lang E., Lang F. Triggers, Inhibitors, Mechanisms, and Significance of Eryptosis:
34. The Suicidal Erythrocyte Death. *BioMed Research International.* 2015. Volume 2015. Article ID 513518. 16 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/513518>