

Received: 2013.07.12
Accepted: 2014.01.16
Published: 2014.04.29

Chlamydiozy dróg moczowo-płciowych u ludzi

Chlamydiosis of urogenitary tract in humans

Małgorzata Pawlikowska-Warych, Wiesław Deptuła

Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie

Chlamydie to bakterie występujące w środowisku człowieka, wywołujące wiele schorzeń. Zakażenia tymi bakteriami są powszechne zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, choć częściej są diagnozowane u kobiet. Występują często bezobjawowo, co wynika z biologii chlamydii. Niewłaściwie zdiagnozowane i nieleczone są przyczyną wielu powikłań, mogących prowadzić do bezpłodności kobiet oraz mężczyzn. W pracy przedstawiono choroby wywoływane przez chlamydie dotyczące dróg moczowo-płciowych. Uwzględniono również chlamydie środowiskowe dotąd w piśmiennictwie polskim rzadko omawiane, które poszerzają panel chlamydii odpowiedzialnych za choroby dróg rodnych. Istotnym problemem jest także poznanie mechanizmów odpornościowych jakie działają w przypadku infekcji tymi bakteriami, chociażby ze względu na profilaktykę oraz w celu stworzenia szczepionki. Ważne jest także poznanie obrazu odpornościowego do diagnostyki schorzeń wywołanych przez te bakterie.

Słowa kluczowe: chlamydie • drogi moczowe • drogi płciowe • odporność

Summary

Chlamydiae are bacteria commonly found in the environment of human life and they cause many diseases. Chlamydial infections are common among men and women, although they are more often diagnosed in women and they are frequently asymptomatic, due to the biology of chlamydiae. Incorrectly diagnosed and untreated, they cause many complications which can lead to infertility in both, men and women. This work presents the diseases caused by chlamydiae of the urogenitary tract, including environmental chlamydiae, so far in Polish literature rarely presented, which extends the panel responsible for chlamydial genital tract disease, particularly in women. A major problem is that the knowledge of the immune mechanisms that occur in the case of infection with these bacteria, especially in view of prevention of these infection, mainly in the context of creation of the vaccine. Also important fact from the knowledge of immunity in chlamydiosis is base for diagnosis of these infection.

Key words: chlamydiae • urinary tract • genital tract • immunity

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1100473>

Word count: 2693
Tables: 2
Figures: –
References: 88

Adres autora: prof. dr hab. Wiesław Deptuła, Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii US, ul. Z. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

WSTĘP

Chlamydie są bezwzględnie wewnątrzkomórkowymi patogenami ludzi i zwierząt, wykazującymi cechy pośrednie między bakteriami a wirusami. Charakteryzują się unikalnym cyklem rozwojowym, z trzema, a nie jak do tej pory opisywano, dwiema postaciami, czyli ciałkiem elementarnym – infekcyjnym EB (elementary body) i siateczkowatym RB (reticulate body) oraz nowo opisanym ciałkiem pośrednim – IB (intermediate body – nieinfekcyjnym) [33,56]. Bakterie te występują powszechnie w środowisku i charakteryzują się szerokim zakresem oddziaływania [33,56]. Obecnie zaklasyfikowano je do rzędu *Chlamydiales*, obejmującego 8 rodzin, przy czym rodzina *Chlamydiaceae* to tzw. chlamydie klasyczne, znane od setek lat jako patogeny człowieka i zwierząt, a pozostałych siedem rodzin (*Parachlamydiaceae*, *Simkaniaceae*, *Rhabdochlamydiaceae*, *Waddliaceae*, *Candidatus Piscichlamydiaceae*, *Candidatus Clavichlamydiaceae*, *Criblamydiaceae*) to chlamydie środowiskowe, które są patogenami ludzi i zwierząt [33,56].

Wśród dziewięciu gatunków bakterii z rodziny *Chlamydiaceae* (*C. trachomatis*, *C. suis*, *C. muridarum*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. pecorum*, *C. abortus*, *C. felis*, *C. caviae*) (tab. 1), chorobotwórczych dla człowieka jest pięć gatunków (*C. trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. abortus*, *C. felis*) (tab. 2), ale drogi moczowo-płciowe u ludzi są zakażane tylko dwoma gatunkami spośród nich, tj. *C. trachomatis* i *C. abortus*. Bakteria *Chlamydia trachomatis* była izolowana od człowieka z jaglicą i schorzeniami układu moczowo-płciowego, choć także stwierdzono ją u bydła w kale i nasieniu buhajów [24,66]. Na podstawie tropizmu tkankowego i patogenności wyodrębniono trzy biotypy: oczny (ocular) z serotypami A, B, Ba i C; płciowy (genital) z serotypami od D, Da, E, F, G, H, I, Ia i K oraz ziarniniak weneryczny (LGV), z serotypami L₁, L₂ i L₃ [15, 33]. W obrębie gatunku *C. trachomatis* (biotyp nieokreślony) wyodrębniono również jeden immunotyp [55]. Natomiast *Chlamydia abortus* to bakteria wyodrębniona z gatunku *C. psittaci* z przypadków poronień u owiec, kóz i bydła [26,55]. Jest chorobotwórcza nie tylko dla człowieka, ale także dla koni, świń, dzików, gryzoni (królików, świnek morskich, myszy), ptaków oraz żab. Nie wyróżnia się w jej obrębie biotypów i serotypów, ale wyodrębniono dwa immunotypy [55].

Oprócz tzw. klasycznych chlamydii zakażających człowieka przyczyną schorzeń dróg rodnych kobiet są również chlamydie środowiskowe *Parachlamydia acanthamoebae* [41] i *Waddlia chondrophila* [7], które identyfikowano jedynie metodami biologii molekularnej głównie z przypadków poronień.

CHOROBY DRÓG MOCZOWO-PŁCIOWYCH CZŁOWIEKA WYWOJEWANE PRZEZ CHLAMYDIE KLASYCZNE

Głównym czynnikiem schorzeń dróg rodnych jest jak wspomniano *Chlamydia trachomatis* (tab. 2). U kobiet najczęstszą chorobą powodowaną przez tę bakterię jest zapalenie narządów miednicy mniejszej (pelvic inflam-

Tabela 1. Obowiązująca systematyka bakterii z rzędu *Chlamydiales* [33]

Rząd	Chlamydiales
Rodzina	Chlamydiaceae
Rodzaj	<i>Chlamydia</i> (<i>C.</i>)
Gatunek	<i>C. trachomatis</i>
Gatunek	<i>C. suis</i>
Gatunek	<i>C. muridarum</i>
Gatunek	<i>C. psittaci</i>
Gatunek	<i>C. abortus</i>
Gatunek	<i>C. felis</i>
Gatunek	<i>C. caviae</i>
Gatunek	<i>C. pecorum</i>
Gatunek	<i>C. pneumoniae</i>
Rodzina	Parachlamydiaceae
Rodzaj	<i>Parachlamydia</i> (<i>P.</i>)
Gatunek	<i>P. acanthamoebae</i>
Rodzaj	<i>Neochlamydia</i> (<i>N.</i>)
Gatunek	<i>N. hartmanellae</i>
Rodzaj	<i>Protochlamydia</i> (<i>Pr.</i>)
Gatunek	<i>Pr. amoebophila</i>
Gatunek	<i>Pr. neagreliphila</i>
Gatunek	<i>Candidatus Metachlamydia lacustris</i>
Rodzina	Simkaniaceae
Rodzaj	<i>Simkania</i> (<i>S.</i>)
Gatunek	<i>S. negevensis</i>
Rodzaj	<i>Candidatus Fritschea</i>
Gatunek	<i>Candidatus Fritschea bemisiae</i>
Gatunek	<i>Candidatus Fritschea eriococci</i>
Rodzina	Rhabdochlamydiaceae
Rodzaj	<i>Rhabdochlamydia</i> (<i>R.</i>)
Gatunek	<i>R. porcellionis</i>
Gatunek	<i>R. crassificans</i>
Rodzina	Waddliaceae
Rodzaj	<i>Waddlia</i> (<i>W.</i>)
Gatunek	<i>W. chondrophila</i>
Gatunek	<i>W. malaysiensis</i>
Rodzina	Candidatus Piscichlamydiaceae
Rodzaj	<i>Candidatus Piscichlamydia</i>
Gatunek	<i>Candidatus Piscichlamydia salmonis</i>
Rodzina	Candidatus Clavichlamydiaceae
Rodzaj	<i>Candidatus Clavichlamydia</i>
Gatunek	<i>Candidatus Clavichlamydia salmonicola</i>
Rodzina	Criblamydiaceae
Rodzaj	<i>Criblamydia</i>
Gatunek	<i>Criblamydia sequanensis</i>
Gatunek	<i>Estrella lausannensis</i>

Tabela 2. Bakterie z rzędu *Chlamydiales* chorobotwórcze dla ludzi [48,56,83]

Gatunek	Biotyp	Serotyp	Immunotyp	Zmiany chorobowe – nazwa schorzenia
<i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i>	oczny	A, B, Ba, C		endemiczna trachoma (jaglica)
	płciowy	D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J, K	wykazano istnienie jednego immunotypu*	nierzęzątkowe i porzęzątkowe zapalenie cewki moczowej, zapalenie prostaty, zapalenie najądrzy, niepłodność mężczyzn, zapalenie szyjki macicy, rak szyjki macicy, zapalenie moczowodów; zapalenie narządów miednicy mniejszej (PID), niepłodność kobiet, zapalenie odbytnicy, zespół Fitz-Hugh-Curtisa, zespół Reitera; zapalenie spojówek noworodków, zapalenie płuc noworodków, zespół SIDS, przedwczesne porody, śmierć okołoporodowa płodu
	LGV	L1, L2, L3		ziarnica weneryczna pachwin (<i>Lymphogranuloma venereum</i>)
<i>CHLAMYDIA PSITTACI</i>	brak danych	A, B, C, D, E, F	wykazano istnienie jednego immunotypu*	ornitoza, czyli zapalenia oskrzeli i płuc, zapalenie wsierdza, mięśnia sercowego, mózgu, opon mózgowych i rdzenia nerwowego, uszkodzenie nerek
<i>CHLAMYDIA PNEUMONIAE</i>	ludzki	TW-183, AR-37, AR-277, AR-388, AR-427, AR-231, LR-65	brak danych	zapalenie tchawicy, oskrzeli, płuc, zatok, uszu i gardła, astma, obturacyjna choroba płuc, rak płuc, sarkoidoza; choroba wieńcowa, miażdżyca, tętniaki aorty, zapalenie naczyń, zespół Cogana; choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane, zapalenie istoty szarej podobne do porażenia wiotkiego; odczynowe zapalenie stawów; chłoniaki T-komórkowe skóry (ziarniniak grzybiasty, zespół Sezary'ego), stan przedrzucawkowy
<i>CHLAMYDIA ABORTUS</i>	brak danych	brak danych	wykazano istnienie dwóch immunotypów*	ronienia, obumieranie płodów i słabość noworodków, zapalenie płuc
<i>CHLAMYDIA FELIS</i>	brak danych	brak danych	brak danych	atypowe zapalenie płuc i spojówek, nieżyt nosa, zapalenie mięśnia sercowego i kłębuszków nerkowych
<i>PARACHLAMYDIA ACANTHAMOEBAE</i>	brak danych	brak danych	brak danych	przedwczesne porody, zapalenie spojówek, rogówek, płuc, zmiany miażdżycowe, udział w stwardnieniu rozsianym, schorzenia układu oddechowego wcześniaków, zakażenia bezobjawowe
<i>NEOCHLAMYDIA HARTMANELLAE</i>	brak danych	brak danych	brak danych	zapalenie rogówki, schorzenia dróg oddechowych, zespół Kawasaki
<i>PROTOCHLAMYDIA NAEGLERIOPHILA</i>	brak danych	brak danych	brak danych	schorzenia układu oddechowego, w tym zapalenie płuc
<i>SIMKANIA NEGEVENSIS</i>	brak danych	brak danych	brak danych	zapalenie oskrzeli dzieci, zapalenie płuc dzieci
<i>RHABDOCHLAMYDIA PORCELLIONIS</i>	brak danych	brak danych	brak danych	schorzenia układu oddechowego wcześniaków, zapalenie płuc ludzi dorosłych
<i>WADDLIA CHONDROPHILA</i>	brak danych	brak danych	brak danych	ronienia, zapalenie płuc

Objaśnienia:

* W badaniach zjawisk odpornościowych u królików immunizowanych trzema szczepami *C. psittaci* oraz jednym szczepem *C. trachomatis*, zarejestrowano odmienny obraz odpornościowy, na podstawie którego wyodrębniono jeden immunotyp w obrębie *C. trachomatis* i *C. psittaci* oraz dwa immunotypy w obrębie *C. abortus* [55].

matory disease, PID). Schorzenie przebiega często bezobjawowo, choć rejestruje się także przerost błony śluzowej macicy, zapalenie jajowodów i jajników, w tym ropne, a także zapalenie otrzewnej lub okołowątrobowej tkanki łącznej [18,48,53,83]. Następstwem PID jest często niepłodność, przewlekłe bóle narządów miednicy oraz zapalenie odbytnicy [8,48,80,83]. Dość powszechnym schorzeniem u kobiet, na tle serotypów D-K, a najczęściej serotypu E, jest zapalenie szyjki macicy często o przebiegu bezobjawowym [17]. W postaci objawowej pacjentki odczuwają ból przy oddawaniu moczu, często też dochodzi do obrzmienia lub zaczerwienienia szyjki, zauważa się też pęcherzyki na szyjce macicy [48,83]. Zakażenie szyjki macicy może się utrzymywać przez lata, co jest związane z adaptacją i tolerancją lub niewrażliwością bakterii na działanie układu odpornościowego [22]. Sądzi się, że *C. trachomatis* jako kofaktor wirusa brodawczaka ludzkiego (human papillomavirus typ 16, HPV), może być także przyczyną raka szyjki macicy, głównie w przewlekłych stanach zakażenia [71,73]. Innym schorzeniem wywołanym przez *C. trachomatis* u kobiet jest zapalenie moczowodów, objawiające się bólem i zwiększoną częstotliwością oddawania moczu, często z ropomoczem [45]. Zakażenie tą bakterią podczas ciąży może prowadzić do przedwczesnego porodu lub śmierci okołoporodowej płodu [19,49].

U mężczyzn *C. trachomatis* – serotyp D-K powoduje zapalenie cewki moczowej zwane nierzęzączkowym zapaleniem cewki moczowej (nongonococcal urethritis, NGU), które ujawnia się od siedmiu do czternastu dni od zakażenia [20,48,75,83]. Zazwyczaj NGU ma charakter podostrej i skąpopojawowy, charakteryzuje się wyciekami śluzowymi lub śluzowo-ropnym z cewki moczowej, pieczeniem, swądem i bólem w cewce moczowej oraz bólami podbrzusza i jąder [83]. *C. trachomatis* u mężczyzn jest także przyczyną tzw. porzeżączkowego zapalenia cewki moczowej (postgonococcal urethritis, PGU), gdy po zaleczeniu infekcji spowodowanej przez *Neisseria gonorrhoeae* dochodzi do namnożenia współistniejącej w tym zakażeniu *C. trachomatis* [12,48]. U mężczyzn *C. trachomatis* powoduje również zapalenie gruczołu krokowego, schorzenia nietypowego dla tej bakterii, jednak niedawno zaobserwowano znaczny jej udział w powstawaniu tej choroby, głównie u mężczyzn poniżej 35 roku życia [52,83,84]. Schorzenie to charakteryzuje się triadą objawów: bólem w obrębie krocza, promieniującym do narządów płciowych, dolegliwościami ze strony układu moczowego (częstomocz, bolesność przy oddawaniu moczu) oraz zaburzeniami funkcji narządów płciowych (przedwczesny wytrysk, ból w czasie ejakulacji, niepełny wzwód członka) [48,83]. U mężczyzn, zwłaszcza młodych, *C. trachomatis* jest przyczyną zapalenia najądrzy, objawiającego się bólem podbrzusza oraz gorączką, nieleczone może doprowadzić do niepłodności, choć niepłodność z powodu zakażenia chlamydzialnego może też powstać na skutek zaburzenia w budowie i funkcji plemników [48,83,84]. Inna rola tego patogenu w etiologii męskiej niepłodności polega na indukowaniu odpowiedzi immunologicznej prowadzącej do wytwarzania autoprzeciwciał przeciwplemnikowych [82,83].

Ważny dla ludzi, także ze względu na chorobotwórczość, jest biotyp LGV *C. trachomatis*, ponieważ jest przyczyną ziarnicy wenerycznej pachwin (*lymphogranuloma venereum*) – choroby wenerycznej, której inkubacja trwa 3-30 dni i objawia się zmianami na prąciu lub wargach sromowych bądź na cewce moczowej, rzadziej na odbycie, a nawet na palcach rąk czy języku [43,67]. W dalszym rozwoju choroba ujawnia się limfadenopatią – przerostem grudek limfatycznych pozaotrzewnowych u kobiet i pachwinowych u mężczyzn [67]. U niektórych pacjentów stan taki może trwać przez lata i powodować przerost i destrukcję tkanek zajętych przez tę bakterię [43].

Należy również wspomnieć, że w czasie porodu ten patogen może przenieść się na noworodka, powodując m.in. zapalenie spojówek, które głównie wywołują serotypy D-K biotypu płciowego [27]. W tych okolicznościach często izoluje się *C. trachomatis* z nosogardzieli u dzieci, co w przypadku złego leczenia, może spowodować zapalenie płuc [9]. Infekcja *C. trachomatis* – biotyp płciowy u noworodków może prowadzić do zapalenia płuc, którego przebieg jest zazwyczaj łagodny, choć często przybiera postać przewlekłą [48,83]. Niezdiagnozowane lub nieleczone chlamydzialne zapalenie płuc u dzieci może doprowadzić do trwałego uszkodzenia układu oddechowego [83]. Oprócz infekcji dróg oddechowych u małych dzieci *C. trachomatis* zakaża drogi moczowe, co stwierdzono, badając dzieci z wadami układu moczowego przebiegające z poszerzeniem moczowodów [16]. *C. trachomatis* – biotyp genitalny może być przyczyną zespołu nagłej śmierci łóżeczkowej (sudden infant death syndrome, SIDS), w badaniach pośmiertnych stwierdzono występowanie inkluzji i antygenów *C. trachomatis* w wymazach z tchawicy i w wycinkach z płuc [42,83].

Następną bakterią z rodziny *Chlamydiaceae* bytującą w drogach rodnych kobiet jest *Chlamydia abortus* – zarazek określany jako zoonotyczny. Ta bakteria jest szczególnie niebezpieczna, po zakażeniu powoduje przedwczesne porody, śmierć płodów lub słabość noworodków. Infekcja może się objawiać również zapaleniem płuc z gorączką i wymiotami. Przypadki poronień zarejestrowano u kobiet po zakażeniu odbyłką *C. abortus*, najczęściej do zakażenia kobiet dochodzi w owczarniach w czasie kocenia się owiec lub kóz zarazy *C. abortus* [37,54,57].

SCHORZENIA DRÓG RODNYCH WYWOŁYWANE PRZEZ CHLAMYDIE ŚRODOWISKOWE

Najmniej znaną grupą wśród chlamydii powodujących schorzenia dróg rodnych są mało znane wśród klinicystów chlamydie środowiskowe. W tej grupie zarazków *Parachlamydia acanthamoebae* i *Waddlia chondrophila* są rzeczywistymi patogenami, natomiast pozostałe chlamydie środowiskowe (tab.1,2) są uznawane za czynniki infekcyjne zwierząt i potencjalne czynniki zakaźne człowieka. U kobiet stwierdzono, że *P. acanthamoebae* przechodzi w czasie ciąży przez łożysko i może spowodować przedwczesne porody oraz schorzenia układu oddechowego wcześniaków [6,41]. *Waddlia chondrophila* to czynnik powodujący ronienia u kobiet, co wykazano na podstawie określenia przeciwciał anti-*Waddlia* w teście immunofluorescencyjnym i Western blot u kobiet po poro-

nieniach [7]. Potencjalnym patogenem dróg rodnych może być *Rhachdochlamydia porcellionis* zidentyfikowana metodami biologii molekularnej z przypadków poronień u bydła, co może sugerować możliwość odzwierzęcego zakażenia człowieka, tym bardziej że zidentyfikowano ten zarazek także u wcześniaków i osób dorosłych ze schorzeń dróg oddechowych [41,47,81]. Innym potencjalnym patogenem z tej grupy może być *Neochlamydia hartmanellae*, wyodrębniono ją z poronień u bydła oraz u ludzi z zapalenia rogówki i schorzeń układu oddechowego [81].

ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA W ZAKAŻENIU CHLAMYDIALNYM

Odpowiedź immunologiczna w zakażeniach głównie *C. trachomatis* u ludzi jest dobrze poznana, choć wiedza ta nie w pełni jest wykorzystywana w diagnostyce i profilaktyce, w tym do stworzenia skutecznej szczepionki. W wielu pracach wykazano, że dużą rolę w odporności przeciwchlamydialnej odgrywa odpowiedź nabyta, głównie limfocyty T i ich produkty oraz immunoglobuliny wydzielane przez limfocyty B [56]. W przypadku zakażeń dróg moczowo-płciowych wydaje się, że ważną jest odpowiedź lokalna, związana z odpornością wrodzoną (wieloma elementami odporności naturalnej). Badania wykonano na materiale pobranym od kobiet, ze względu na większą częstotliwość zakażenia dróg rodnych *C. trachomatis*, skutkujące problemami rozrodczymi. Wiąże się ona m.in. z komórkami nabłonkowymi i komórkami lokalnego układu odpornościowego zawierającymi receptory MHC klasy I i II oraz wydzielanymi przez nie białkami i cytokinami [28,29]. Do substancji wydzielniczych należą m.in.: laktoferyna, lizozym, kalprotektyna, defensyny, elafina, katelicyna, wydzielniczy inhibitor proteazy leukocytarnej (secretory leukocyte proteinase inhibitor, SLPI) czy wysoce mobilna grupa wiążąca nukleosomalną domenę 2 (high mobility group nucleosomal-binding domain 2, HMGN2) [28,29]. Białka te mogą hamować wzrost bakterii, m.in. *Chlamydia trachomatis*, a także wirusów i grzybów [82]. Odporność wrodzona jest również związana z receptorami rozpoznającymi wzorce, czyli receptorami TLR (Toll-like receptor), znajdującymi się m.in. na komórkach nabłonkowych lub monocytach/makrofagach [29,46]. Wykazano, że ciała elementarne (EB) *C. trachomatis* są zdolne do pobudzania zarówno receptorów TLR, jak i receptorów NOD, jednak w badaniach *in vivo* te reakcje są słabsze niż obserwowane z wykorzystaniem wyizolowanych PAMP, np. LPS w badaniach *in vitro* [34]. Możliwe, że wynika to z tego, iż chlamydialny LPS jest 100-krotnie słabszym aktywatorem niż LPS innych bakterii, jak chociażby *Neisseria gonorrhoeae* [35]. Na modelach zwierzęcych (myszy) wykazano, że brak receptorów TLR2 na makrofagach skutkuje obniżoną sekrecją TNF- α i IL-6, a wzrost uwalniania tych cytokin obserwowano u myszy pozbawionych TLR4 [21]. Także u kobiet, naturalnie zainfekowanych *C. trachomatis*, odporność przeciwchlamydialna zostaje uruchamiana przez receptory TLR2 i TLR4, co skutkuje zwiększoną ekspresją genów dla IL-1 oraz IL-12 i reaktywnych form tlenu (iNOS) [1,63].

Omawiając odpowiedź wrodzoną, należy wspomnieć także o mediatorach wydzielanych przez komórki nabłonka, czyli IL-1 α , IL-6, IL-8, CM-CSF i CXCL1, co skutkuje pobudzeniem

komórek układu odpornościowego, głównie monocytów/makrofagów, ale też neutrofilów [62]. Stan pobudzenia tych komórek wyraża się zwiększonym wydzielaniem przez nie chemokin, głównie są to: IL-1, IL-1 α , IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α i IFN- β , choć także lizozym (LZM) i mieloperoksydaza (MPO) [5,31,64,65,68,69,70,77,79]. Wykazano *in vitro*, że chlamydie mają zdolność pobudzania komórek PMN, zarówno do pochłaniania, jak i do wydzielania reaktywnych form tlenu [44,85,86]. *C. trachomatis* ma zdolność do aktywowania komórek NK, co wykazano w hodowlach komórkowych *in vitro* oraz komórek DC u kobiet w drogach rodnych, co skutkuje pobudzeniem limfocytów Th1, głównie do sekrecji cytokin [32,39,50]. Ważnym elementem w odpowiedzi przeciwchlamydialnej są niedawno opisane komórki ILC (innate lymphoid cells), które biorą udział w zakażeniach, naprawie uszkodzeń tkanki limfoidalnej i homeostazie komórek podścieliska tkankowego, także w błonach śluzowych dróg rodnych [74]. Brak jest informacji o udziale komórek ILC w zakażeniu chlamydialnym u człowieka, ale wiadomo, że pulę tę tworzą komórki NK (ILC-1), LTi, ILC22, ILC17, a także ILC-2, do których zalicza się nTh2, wrodzone komórki pomocnicze typu 2 (I $_H$ 2) i wielopotencjalne komórki progenitorowe typu 2 wydzielające m.in. IFN- γ , TNF- α , IL-7,-15,-22, -23, -5, -33, poprzez które bardzo wyraźnie wpływają na aktywność układu odpornościowego [74].

W odpowiedzi nabytej, zależnej od limfocytów, wykazano, że jest ona dominująca w odporności przeciwchlamydialnej, szczególnie w kontekście nowo pojawiających się hipotez, dotyczących uruchamiania odpowiedzi odpornościowej na zakażenie chlamydiami. Jeszcze w latach 80 XX w. wykazano w badaniach *in vitro* zwiększoną proliferację limfocytów w odpowiedzi na kontakt z *C. trachomatis*, mimo że *in vivo* zanotowano obniżenie ich liczby we krwi obwodowej ludzi [44,58,59,60]. Obecnie przyjmuje się, że główną rolę w odpowiedzi na zakażenie chlamydialne odgrywają limfocyty Th CD4 $^+$, co wykazano u myszy [76]. Wykazano, że limfocyty Th1 (CD4 $^+$) są przede wszystkim odpowiedzialne przez wydzielanie swoistych cytokin, a zwłaszcza IFN- γ [11,32,76]. Podczas pobudzania naiwnych limfocytów T z receptorem CD4 $^+$ do postaci Th1 dochodzi do zwiększonej sekrecji IFN- γ i aktywacji makrofagów do fagocytozy [78]. Komórki Th1 wydzielają także chemokiny prozapalne, m.in. TNF- α , które aktywują inne leukocyty [13]. Zdarza się jednak, że odpowiedź makroorganizmu nie zależy od limfocytów Th1, a jest kontrolowana przez Th2 [10]. Tak dzieje się w przypadku zakażeń niektórymi bakteriami wewnątrzkomórkowymi i wtedy następuje aktywacja alternatywnej drogi makrofagowej przez IL-4 i IL-13 oraz Th17 [4]. Przyjmuje się, że jest tak też w przypadku zakażeń *C. trachomatis* ze względu na jej zdolność do wywoływania stanów utajonych lub zakażeń przetrwałych [78]. Na podstawie danych uzyskanych z analiz immunohistochemicznych materiału pobranego z dróg rodnych kobiet zakażonych *C. trachomatis*, wykazano wzrost liczby limfocytów T z receptorem CD4 $^+$, limfocytów B i komórek plazmatycznych [78]. Problemem okazało się ustalenie, która z subpopulacji limfocytów CD4 $^+$ – Th1 czy Th2, jest odpowiedzialna za obronność dróg rodnych. Za polaryzację w kierunku odpowiedzi typu 1 lub 2 odpowiadają czynniki transkrypcyjne, takie jak T-bet (Th1)

oraz GATA-3 i ROR γ t (Th2, Th17) [78]. W przypadku zakażeń chlamydialnych w pierwszej kolejności zostaje uruchamiana odpowiedź typu 1, jednak gdy nie ma zdolności do ochrony następuje polaryzacja w kierunku odpowiedzi typu 2 [78]. Taki stan uruchamiania odpowiedzi przez Th1 lub Th2 zanotowano u myszy zakażanych eksperymentalnie *C. trachomatis* – szczep MoPn, w zależności od zakażenia (donosowo lub domięśniowo) [40]. Co ciekawe, taką dychotomię w odpowiedzi immunologicznej zanotowano u myszy zakażonych *C. muridarum*, u których w zależności od miejsca przebiegu zakażenia – dolny czy górny odcinek dróg rodnych, przeważała odpowiedź limfocytów Th1 lub limfocytów Th2 [61]. Trudno jednak odnieść te badania bezpośrednio do człowieka. Jedynie potwierdzenie można uzyskać w profilu cytokinowym, ale i tu nie ma jednoznacznej odpowiedzi, bo stwierdzono, że infekcja chlamydialna zwiększa syntezę IFN- γ oraz IL-17 i IL-22 [36], a także TNF- α i IL-1 [11,32,44].

Wspomnieć należy również o odporności humoralnej, badając poziom przeciwciał w surowicy krwi wykazano wysoki poziom IgG, IgA i sIgA u kobiet zakażonych *C. trachomatis* – biotyp LGV [2,39,51,72]. Jest to kolejny etap odporności związany także z aktywnością limfocytów Th2, które mogą pobudzać limfocyty B do wytwarzania immunoglobulin. W przypadku innych chlamydii infekujących drogi moczowo-płciowe człowieka to badania z *C. abortus* wykazały w zakażeniach eksperymentalnych u myszy wzrost liczby limfocytów T CD4⁺ oraz zwiększoną syntezę cytokin, takich jak IFN- γ , IL-4, IL-10 i TNF- α [14,23]. Wyniki te są podobne do rejestrowanych w zakażeniach naturalnych u kobiet. Mało jest natomiast informacji o odporności w zakażeniach chlamydiami środowiskowymi. Dotychczas wykazano, w układzie *in vitro*, że *Parachlamydia acanthamoebae* indukuje mechanizmy wrodzone, pobudzając monocyty ludzkie do zwiększonej syntezy IL-1 β [30]. W przypadku *Waddlia chondrophila* brak jest badań *stricto* odpornościowych tak w układzie statycznym, jak i dynamicznym, ale są badania określające, które białka tej bakterii są immunogenne [38].

PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ CHLAMYDIALNYCH

Jak do tej pory nie udało się stworzyć szczepionki uodparniającej na zakażenie *C. trachomatis*, chociaż prace trwają. Z epidemiologicznego punktu widzenia poszukiwania takiego preparatu wydają się uzasadnione, gdyż zakażenie tą

bakterią na świecie dotyczy około 10% kobiet (ze wszystkich chorób przenoszonych drogą płciową) [3]. W badaniach nad szczepionką ważne jest poznanie antygenów stymulujących elementy układu odpornościowego. Mimo poznania antygenów swoistych grupowo, jak np. LPS, antygenów swoistych gatunkowo, takich jak MOMP (major outer membrane protein – białka błony zewnętrznej) czy cHSP60 (chlamydial heat shock protein – chlamydialne białko szoku cieplnego) oraz antygenów swoistych podgatunkowo, nadal jest wiele niewiadomych [16,25,83]. Wydaje się, że duży potencjał kryje się w białkach znajdujących się w błonie inkluzji chlamydialnej – Inc (inclusion body protein) [34]. Większość badań dotyczących uodporniania była prowadzona na modelach mysich. Jednak problemem wydaje się kontrola cyklu namnażania się tej bakterii wewnątrzkomórkowo. Cykl ten jest kontrolowany m.in. przez IFN- γ , co wykazano, stwierdzając podwyższoną jego sekrecję, stąd jak się przyjmuje odporność poszczepienna powinna być związana z odpowiedzią limfocytów Th1 [11,32].

PODSUMOWANIE

Chlamydie klasyczne, czyli *C. trachomatis* i *C. abortus* oraz środowiskowe, takie jak *P. acanthamoeba*, *W. chondrophila* są czynnikami infekującymi drogi moczowo-płciowe człowieka, które przebiegają objawowo i bezobjawowo, a nierozpoznane prowadzą do nieodwracalnych zmian w organizmie. Wśród tych bakterii głównym czynnikiem chorobotwórczym ludzi jest znana prawie od 5 tys. lat *C. trachomatis*, a także, choć w nieco mniejszym stopniu, *C. abortus*, która jest przyczyną infekcji głównie u kobiet zawodowo kontaktujących się ze zwierzętami. Również ważnymi, choć mało znanymi w kraju patogenami dróg moczowo-płciowych kobiet, są chlamydie środowiskowe (*P. acanthamoeba*, *W. chondrophila*), stwierdzane u kobiet, które przeszły poronienia. Natomiast do grupy potencjalnych patogenów kobiet można zaliczyć *R. porcellionis* i *N. hartmanellae*, które jak dotychczas wykazano u zwierząt w przypadkach poronień. Z badań odpornościowych wynika, że głównymi mechanizmami uruchamianymi w czasie infekcji są mechanizmy nabyte, czyli głównie limfocyty T. W tej odporności zauważono dualizm odpowiedzi, który wynika z rekompensaty słabszego działania limfocytów Th1 przez limfocyty Th2. Ta wiedza, łącznie z lepiej poznanymi działaniami m.in. komórek ILC, powinna przybliżyć stworzenie szczepionki, która trwale zabezpieczyłaby przed tymi infekcjami.

PIŚMIENICTWO

- [1] Agrawal T., Bhengraj A.R., Vats V., Salhan S., Mittal A.: Expression of TLR 2, TLR 4 and iNOS in cervical monocytes of *Chlamydia trachomatis*-infected women and their role in host immune response. Am. J. Reprod. Immunol., 2011; 66: 534-543
- [2] Agrawal T., Vats V., Salhan S., Mittal A.: The mucosal immune response to *Chlamydia trachomatis* infection of the reproductive tract in women. J. Reprod. Immunol., 2009; 83: 173-178
- [3] Annon. Sexually transmitted infections (STIs). Raport WHO. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/> (31.01.2014)

- [4] Anthony R.M., Urban J.F.Jr., Alem F., Hamed H.A., Roza C.T., Boucher J.L., Van Rooijen N., Gause W.C.: Memory T_H2 cells induce alternatively activated macrophages to mediate protection nematode parasites. Nat. Med., 2006; 12: 955-960
- [5] Bas S.M., James R.W., Gabay C.: Serum lipoproteins attenuate macrophage activation and Toll-like receptor stimulation by bacterial lipoproteins. BMC Immunol., 2010; 11: 46
- [6] Baud D., Goy G., Gerber S., Vial Y., Hohlfeld P., Greub G.: Evidence of maternal-fetal transmission of *Parachlamydia acanthamoebae*. Emerg. Infect. Dis., 2009; 15: 120-121

- [7] Baud D., Thomas V., Arafa A., Regan L., Greub G.: *Waddlia chondrophila*, a potential agent of human fetal death. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007; 13: 1239-1243
- [8] Beard R.W., Dias A.: Chronic pelvic pain in young women. The importance of differential diagnosis. W: *International handbook of Chlamydia*. Red. Moss T.R., Euromed Publications Ltd., Haslemere, 2001, 139-152
- [9] Beem M.O., Saxon E.M.: Respiratory-tract colonization and a distinctive pneumonia syndrome in infants infected with *Chlamydia trachomatis*. *N. Engl. J. Med.*, 1977; 296: 306-310
- [10] Biliou A., Matthys P.: Interferon γ : a historical perspective. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2009; 20: 97-113
- [11] Bobo L., Novak N., Mkocho H., Vitale S., West S., Quinn T.C.: Evidence for a predominant proinflammatory conjunctival cytokine response in individuals with trachoma. *Infect. Immun.*, 1996; 64: 3273-3279
- [12] Bowden F.J.: Reappraising the value of urine leukocyte esterase testing in the age of nucleic acid amplification. *Sex. Transm. Dis.*, 1998; 25: 322-326
- [13] Brodsky I.E., Medzhitov R.: Targeting of immune signaling networks by bacterial pathogens. *Nat. Cell Biol.*, 2009; 11: 521-526
- [14] Buendia A.J., de Oca R.M., Navarro J.A., Sánchez J., Cuello F., Salinas J.: Role of polymorphonuclear neutrophils in a murine model of *Chlamydia psittaci*-induced abortion. *Infect. Immun.*, 1999; 67: 2110-2116
- [15] Choroszy-Król I., Bednorz R., Teryks-Wołyniec D., Apoznański W., Polak-Jonkisz D., Frej-Mądrzak M.: Zakażenia *Chlamydia trachomatis* u małych dzieci z wadami układu moczowego. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2005; 14: 247-250
- [16] Choroszy-Król I.C., Frej-Mądrzak M., Jama-Kmieciak A., Bober T., Sarowska J.: Characteristics of the *Chlamydia trachomatis* species – immunopathology and infections. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2012; 21: 799-808
- [17] Choroszy-Król I., Murawski M., Pawlik L., Teryks-Wołyniec D., Frej-Mądrzak M.: Incidence of *chlamydial* uterine cervix infections in South-West Poland in the period of 1996-2004. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2006; 15: 427-433
- [18] Cohen C.R., Brunham R.C.: Pathogenesis of *Chlamydia* induced pelvic inflammatory disease. *Sex. Transm. Infect.*, 1999; 75: 21-24
- [19] Cram L.F., Zapata M.I., Toy E.C., Baker B.3rd: Genitourinary infections and their association with preterm labor. *Am. Fam. Physician*, 2002; 65: 241-248
- [20] Dajek Z.: *Chlamydia trachomatis* w zakażeniach cewki moczowej i narządu rodnego. *Mikrobiol. Med.*, 2000; 2: 6-9
- [21] Darville T., O'Neill J.M., Andrews C.W.Jr., Nagarajan U.M., Stahl L., Ojcius D.M.: Toll-like receptor-2, but not Toll-like receptor-4, is essential; for development of oviduct pathology in chlamydial genital tract infection. *J. Immunol.*, 2003; 171: 6187-6197
- [22] Dean D., Suchland R.J., Stamm W.E.: Evidence for long-term cervical persistence of *Chlamydia trachomatis* by omp1 genotyping. *J. Infect. Dis.*, 2000; 182: 909-916
- [23] Del Rio L., Buendia A.J., Sánchez J., Garcés B., Caro M.R., Gallego M.C., Bernabé A., Cuello F., Salinas J.: *Chlamydia abortus* (*Chlamydia psittaci* serotype 1) clearance is associated with the early recruitment of neutrophils and CD8⁺ T cells in a mouse model. *J. Comp. Pathol.*, 2000; 123: 171-181
- [24] Deptuła W., Ruczkowska J., Szenfeld J., Choroszy-Król I., Travničák M.: Immunologický status u hovadzieho dobytku prirodzene infikovaného mikroorganizmami *Chlamydia trachomatis* a *Chlamydia psittaci*. *Vet. Med.*, 1990; 35: 73-80
- [25] Dong-Ji Z., Yang X., Shen C., Lu H., Murdin A., Brunham R.C.: Priming with *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein (MOMP) DNA followed by MOMP ISCOM boosting enhances protection and is associated with increased immunoglobulin A and Th1 cellular immune responses. *Infect. Immun.*, 2000; 68: 3074-3078
- [26] Everett K.D., Bush R.M., Andersen A.A.: Emended description of the order *Chlamydiales*, proposal of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae* fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1999; 49: 415-440
- [27] Francois P., Hirtz P., Rouhan D., Favier M., Gratacap B., Beaudoin A.: Maternal-child transmission of *Chlamydia trachomatis*. A prospective inquiry in 168 pregnant women. *Presse Med.*, 1989; 18: 17-20
- [28] Frew L., Stock S.J.: Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction*, 2011; 141: 725-735
- [29] Graham A.L., Allen J.E., Read A.F.: Evolutionary causes and consequences of immunopathology. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.*, 2005; 36: 373-397
- [30] Greub G., Desnues B., Raoult D., Mege J.M.: Lack of microbicidal response in human macrophages infected with *Parachlamydia acanthamoebae*. *Microbes Infect.*, 2005; 7: 714-719
- [31] Holtmann H., Shemer-Avni Y., Wessel K., Sarov I., Wallach D.: Inhibition of growth of *Chlamydia trachomatis* by tumor necrosis factor is accompanied by increased prostaglandin synthesis. *Infect. Immun.*, 1990; 58: 3168-3172
- [32] Hook C.E., Telyatnikova N., Goodall J.C., Braud V.M., Carmichael A.J., Wills M.R., Gaston J.S.: Effects of *Chlamydia trachomatis* infection on the expression of natural killer (NK) cell ligands and susceptibility to NK cell lysis. *Clin. Exp. Immunol.*, 2004; 138: 54-60
- [33] Horn W.: Phylum XXIV. Chlamydiae Garrity and Holt 2001. W: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Second Edition. Volume four. Krieg N.R., Staley J.T., Brown D.R., Hedlund B.P., Paster B.J., Ward N.L., Ludwig W., Whitman W.B (red.). Springer, Nowy Jork, 2001-2012; 4: 843-878
- [34] Howie S.E., Horner P.J., Horne A.W., Entrican G.: Immunity and vaccines against sexually transmitted *Chlamydia trachomatis* infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2011; 24: 56-61
- [35] Ingalls R.R., Rice P.A., Qureshi N., Takayama K., Lin J.S., Golenbock D.T.: The inflammatory cytokine response to *Chlamydia trachomatis* infection is endotoxin mediated. *Infect. Immun.*, 1995; 63: 3125-3130
- [36] Jha R., Srivastava P., Salhan S., Finckh A., Gabay C., Mittal A., Bas S.: Spontaneous secretion of interleukin-17 and -22 by human cervical cells in *Chlamydia trachomatis* infection. *Microbes Infect.*, 2011; 13: 167-178
- [37] Jorgensen D.M.: Gestational psittacosis in a Montana sheep rancher. *Emerg. Infect. Dis.*, 1997; 3: 191-194
- [38] Kebbi-Beghadadi C., Lienard J., Uyttebroeck F., Baud D., Riederer B.M., Greub G.: Identification of immunogenic proteins of *Waddlia chondrophila*. *PLoS One*, 2012, 7: e28605
- [39] Kelly K.A.: Cellular immunity and *Chlamydia* genital infection: induction, recruitment, and effector mechanisms. *Int. Rev. Immunol.*, 2003; 22: 3-41
- [40] Kelly K.A., Robinson E.A., Rank R.G.: Initial route of antigen administration alters the T-cell cytokine profile produced in response to the mouse pneumonitis biovar of *Chlamydia trachomatis* following genital infection. *Infect. Immun.*, 1996; 64: 4976-4983
- [41] Lamoth F., Aeby S., Schneider A., Jatton-Ogay K., Vaudaux B., Greub G.: *Parachlamydia* and *Rhabdochlamydia* in premature neonates. *Emerg. Infect. Dis.*, 2009; 15: 2072-2075
- [42] Lundemose J.B., Lundemose A.G., Gregersen M., Helweg-Larsen K., Simonsen J.: *Chlamydia* and sudden infant death syndrome. A study of 166 SIDS and 30 control cases. *Int. J. Legal Med.*, 1990; 104: 3-7

- [43] Lynch C.M., Felder T.L., Schwandt R.A., Shashy R.G.: Lymphogranuloma venereum presenting as a rectovaginal fistula. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.*, 1999; 7: 199-201
- [44] Monno R., Vena G., Cafforio R., Milone E.: Polymorphonuclear cell function impairment in patients with *Chlamydia trachomatis* urogenital infections. *Acta Microbiol. Hung.*, 1991; 38: 75-79
- [45] Mutlu B., Mutlu N., Yucesoy G.: The incidence of *Chlamydia trachomatis* in women with urethral syndrome. *Int. J. Clin. Pract.*, 2001; 55: 525-526
- [46] Nasu K., Narahara H.: Pattern recognition via the Toll-like receptor system in the human female genital tract. *Mediators Inflamm.*, 2010; 2010: 976024
- [47] Niemi S., Greub G., Puolakkainen M.: *Chlamydia*-related bacteria in respiratory samples in Finland. *Microbes Infect.*, 2011; 13: 824-827
- [48] Nitsch-Osuch A., Wardyn K.A., Choroszy-Król I.: Zakażenia wywołane patogenami atypowymi w praktyce lekarskiej. Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław 2007
- [49] Nyári T., Woodward M., Mészáros G., Karsai J., Kovács L.: *Chlamydia trachomatis* infection and the risk of perinatal mortality in Hungary. *J. Perinat. Med.*, 2001; 29: 55-59
- [50] Onsrud M., Qvigstad E.: Natural killer cell activity after gynecologic infections with *Chlamydia*. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1984; 63: 613-615
- [51] Osser S., Persson K.: Postabortal pelvic infection associated with *Chlamydia trachomatis* and the influence of humoral immunity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984; 150: 699-703
- [52] Ostaszewska I., Zdrodowska-Stefanow B., Badyda J., Pucilo K., Trybuła J., Bulhak V.: *Chlamydia trachomatis*: probable cause of prostatitis. *Int. J. STD AIDS*, 1998; 9: 350-353
- [53] Paaonon J.: Pelvic inflammatory disease. From diagnosis to prevention. *Dermatol. Clin.*, 1998; 16: 747-756
- [54] Page L.A., Smith P.C.: Placentitis and abortion in cattle inoculated with chlamydiae isolated from aborted human placental tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1974; 146: 269-275
- [55] Pawlikowska M.: Kształtowanie się wybranych parametrów odporności u królików immunizowanych różnymi szczepami *Chlamydia* sp. Praca doktorska, Uniwersytet Szczeciński, Szczecin 2003
- [56] Pawlikowska M., Deptuła W.: Chlamydie i chlamydofile u ludzi i zwierząt. Wydawnictwo Uniwersytetu Szczecińskiego, Szczecin 2012
- [57] Pospischił A., Thoma R., Hilbe M., Grest P., Gebbers J.O.: Abortion in woman caused by caprine *Chlamydia abortus* (*Chlamydia psittaci* serovar 1). *Swiss Med. Wkly.*, 2002; 132: 64-66
- [58] Qvigstad E., Digranes S., Thorsby E.: Antigen-specific proliferative human T-lymphocyte clones with specificity for *Chlamydia trachomatis*. *Scand. J. Immunol.*, 1983; 18: 291-297
- [59] Qvigstad E., Hirschberg H.: Lack of cell-mediated cytotoxicity towards *Chlamydia trachomatis* infected target cells in humans. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. C*, 1984; 92: 153-159
- [60] Qvigstad E., Skaug K., Thorsby E.: Proliferative human T cell responses to *Chlamydia trachomatis* *in vitro*. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. C*, 1983; 91: 203-209
- [61] Ramsey K.H., Rank R.G.: Resolution of chlamydial genital infection with antigen-specific T-lymphocyte lines. *Infect. Immun.*, 1991; 59: 925-931
- [62] Rasmussen S.J., Eckmann L., Quayle A.J., Shen L., Zhang Y.X., Anderson D.J., Fierer J., Stephens R.S., Kagnoff M.F.: Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to *Chlamydia* infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis. *J. Clin. Invest.*, 1997; 99: 77-87
- [63] Refaat B., Al-Azemi M., Geary I., Eley A., Ledger W.: Role of activins and inducible nitric oxide in the pathogenesis of ectopic pregnancy in patients with or without *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2009; 16: 1493-1503
- [64] Rödel J., Vogelsang H., Prager K., Hartmann M., Schmidt K.H., Straube E.: Role of interferon-stimulated gene factor 3 γ and beta interferon in HLA class I enhancement in synovial fibroblast upon infection with *Chlamydia trachomatis*. *Infect. Immun.*, 2002; 70: 6140-6146
- [65] Rothermel C.D., Rubin B.Y., Murray H.W.: γ -interferon is the factor in lymphokine that activates human macrophages to inhibit intracellular *Chlamydia psittaci* replication. *J. Immunol.*, 1983; 131: 2542-2544
- [66] Ruczkowska J., Choroszy-Król I., Deptuła W.: Detection of *Ch. trachomatis* in the bulls ejaculates by immunoenzymatic/Chlamydia-azyme Abbott/immunofluorescent/Chlamyset Orion/and cell culture/McCoy/methods. Zoonoses Cong. Int. Participation VIth Joint Meeting of European Leptospira Workers, Brno 1988, p.40
- [67] Schachter J., Caldwell H.D.: Chlamydiae. *Ann. Rev. Microbiol.*, 1980; 34: 285-309
- [68] Shemer-Avni Y., Holtmann H., Wallach D., Sarov J.: Cytokine-cell interactions resulting in *Chlamydia trachomatis* incubation-mechanism involved. W: *Chlamydia infections*. Red. Bowie W.R., Caldwell H.D., Jones R.P., Mardh P-H., Ridgway G.L., Ward M.E., Cambridge University Press, Cambridge 1990, 172-180
- [69] Shemer-Avni Y., Wallach D., Sarov I.: Reversion of the antichlamydial effect of tumor necrosis factor by tryptophan and antibodies to beta interferon. *Infect. Immun.*, 1989; 57: 3484-3490
- [70] Shemer-Avni Y., Wallach D., Sarov I.: Inhibition of *Chlamydia trachomatis* growth by recombinant tumor necrosis factor. *Infect. Immun.*, 1988; 56: 2503-2506
- [71] Simonetti A.C., de Lima Melo J.H., de Souza P.R., Brunheska D., de Lima Filho J.L.: Immunological's host profile for HPV and *Chlamydia trachomatis*, a cervical cancer cofactor. *Microb. Infect.*, 2009; 11: 435-442
- [72] Skaug K., Otnaess A.B., Orstavik I., Jerve F.: Chlamydial secretory IgA antibodies in human milk. *Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. C*, 1982; 90: 21-25
- [73] Smith J.S., Munoz N., Herrero R., Eluf-Neto J., Ngelangel C., Franceschi S., Bosch F.X., Walboomers J.M., Peeling R.W.: Evidence for *Chlamydia trachomatis* as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines. *J. Infect. Dis.*, 2002; 185: 324-331
- [74] Spits H., Cupedo T.: Innate lymphoid cells: emerging insights in development, lineage relationships, and function. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012; 30: 647-675
- [75] Stamm W.E., Koutsky L.A., Benedetti J.K., Jourden J.L., Brunham R.C., Holmes K.K.: *Chlamydia trachomatis* urethral infections in men. Prevalence, risk factors, and clinical manifestations. *Ann. Intern. Med.*, 1984; 100: 47-51
- [76] Starnbach M.N., Loomis W.P., Owendale P., Regan D., Hess B., Alderson M.R., Fling S.P.: An inclusion membrane protein from *Chlamydia trachomatis* enters the MHC class I pathway and stimulates a CD8⁺ T cell response. *J. Immunol.*, 2003; 171: 4742-4749
- [77] Tosi M.F., Hammerschlag M.R.: *Chlamydia trachomatis* selectively stimulates myeloperoxidase release but not superoxide production by human neutrophils. *J. Infect. Dis.*, 1988; 158: 457-460
- [78] Vicetti Miquel R.D., Cherpes T.L.: Hypothesis: *Chlamydia trachomatis* infection of the female genital tract is controlled by type 2 immunity. *Med. Hypotheses*, 2012; 79: 713-716
- [79] Welch W.D., Polek W., Thrupp L.: Effect of lysozyme on the *in vitro* infectivity of *Chlamydia trachomatis*. *Curr. Microbiol.*, 1983; 8: 293-296

[80] Weström L., Joesoef R., Reynolds G., Hagdu A., Thompson S.E.: Pelvic inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. *Sex. Transm. Dis.*, 1992; 19: 185-192

[81] Wheelhouse N., Katzer F., Wright F., Longbottom D.: Novel *chlamydia*-like organisms as cause of bovine abortions, UK. *Emerg. Infect. Dis.*, 2010; 16: 1323-1324

[82] Wira C.R., Ghosh M., Smith J.M., Shen L., Connor R.I., Sundstrom P., Frechette G.M., Hill E.M., Fahey J.V.: Epithelial cell secretions from the human female reproductive tract inhibit sexually transmitted pathogens and *Candida albicans* but not *Lactobacillus*. *Mucosal Immunol.*, 2011; 4: 335-342

[83] Zdrodowska-Stefanow B., Ostaszewska I.: *Chlamydia trachomatis* – zakażenia u ludzi. *Wyd. Volumed, Wrocław 2000*, s. 1-114

[84] Zdrodowska-Stefanow B., Ostaszewska-Puchalska I., Badyda J., Galewska Z.: The effect of *Chlamydia trachomatis* infection of the prostate gland on the concentration of citric acid. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2006; 54: 69-73

[85] Zvillich M., Sarov I.: Interaction between human polymorphonuclear leukocytes and *Chlamydia trachomatis* elementary bodies: electron microscopy and chemiluminescent response. *J. Gen. Microbiol.*, 1985; 131: 2627-2635

[86] Zvillich M., Sarov I.: The persistence of *Chlamydia trachomatis* elementary body cell walls in human polymorphonuclear leukocytes and induction of a chemiluminescent response. *J. Gen. Microbiol.*, 1989; 135: 95-104

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.