

Chlamydie i chlamydofile człowieka i zwierząt

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Chlamydiae and chlamydophilae of man and animals

Gliński Z., Żmuda A., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

This review aims at presentation of Gram-negative bacteria of *Chlamydiaceae* family, that are responsible for diseases representing various clinical forms. *Chlamydia trachomatis* is responsible for trachoma and genital infections, while *Chlamydophila pneumoniae* causes mainly respiratory disease in man. *Chlamydophila psittaci* causes avian chlamydiosis and psittacosis, *C. abortus* is major abortigenic agent in ruminants, *C. suis* causes pneumonia, conjunctivitis, polyarthritis, and polyserositis in swine, *C. pecorum* is highly important in koalas and *C. caviae*, *C. felis* and *C. muridarum* that infect other animal species. Two species, *C. psittaci* and *C. felis*, are of a high zoonotic potential. Chlamydia and chlamydofila are obligate intracellular parasites that are totally dependent on the host cell for energy (ATP). Outside the host cell they exist as elementary bodies, LCL bodies, which are unable to grow and divide. Within the host cell they form reticular bodies and multiply. Their genome size ranges from 1.0 to 1.24 Mbp. Their cell wall harbors LPS, that differs from the other bacteria LPS in its low endotoxic activity, and the 40-kDa chlamydial major outer membrane protein (MOMP), an important component of outer membrane. These organisms are cultivable only in cell cultures and yolk sac of chick embryo. Molecular biology methods are used for diagnosis of chlamydial infections. Also serology, complement fixation test and ELISAs, are methods used for diagnostic purposes. Moreover we have presented treatment options in chlamydial infections and diseases.

Keywords: *Chlamydia*, *Chlamydophila*, pathogenicity, diagnostic techniques, treatment.

Chociaż pierwsze wzmianki o chorobie z objawami przypominającymi jaglicę zawierają opisy leczenia chorób w Chinach (2700 lat p.n.e.) oraz papirus Ebersa z około 1555–1553 lat p.n.e., a w Starym Testamencie

opisano zapalenie cewki moczowej z objawami typowymi dla zapalenia wywołanego przez *Chlamydia* (1), to dopiero w 1807 r. Halberstaedter i Prowazek odkryli czynnik etiologiczny jaglicy, a w 1930 r. Bedson wyizolował *Chlamydophila psittaci* (*Chlamydia psittaci*), czynnik etiologiczny papuzicy, i wraz z Blandem w 1932 r. opisali jego cykl rozwojowy. Pierwszym skutecznym lekiem w zakażeniach wywołanych przez chlamydie była wprowadzona do leczenia infekcji dróg moczowych penicylina (3). Od tego czasu dzięki osiągnięciom bakteriologii, immunologii, a zwłaszcza proteomiki i immunogenetyki, ustalono strukturę, systematykę, właściwości antygenowe, zmiany genomu i cechy odpowiadające za patogenność bakterii z rodziny Chlamydiaceae, występujących u człowieka i zwierząt. Choroby wywołane przez chlamydie i chlamydofile występują na wszystkich kontynentach. U zwierząt gospodarskich i domowych – u bydła, owiec, kóz, koni, świń, psów, kotów oraz drobiu. Wiele przedstawicieli tej rodziny wywołuje choroby u ludzi oraz jest przyczyną groźnych zoonoz. Okazało się też, że *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) może wywoływać mutacje w DNA człowieka, a tym samym komórki z uszkodzonym DNA mogą zapoczątkować nowotworzenie, np. raka szyjki macicznej (4), oraz że *Chlamydophila psittaci* może hamować apoptozę zakażonych komórek organizmu (5). W oparciu o analizę genomu *Chlamydiaceae* wysunięto przypuszczenie, że chlamydie i chlamydofile wywodzą się od wspólnego przodka. Przed około 700 milionami lat symbiotyczne chlamydie zaadaptowały się do życia wewnątrz komórek organizmów eukariotycznych i nabyły wiele cech chorobotwórczych, które posiadają obecnie żyjące chlamydie i chlamydofile. Należy do nich układ sekrecyjny typu III (6, 7). Dalszej ewolucji

w komórce ssaków, przynajmniej w przypadku *C. trachomatis*, towarzyszyła daleko posunięta redukcja genomu. Jest on około 2 razy mniejszy aniżeli genom *Parachlamydia amoebophila*, endosymbiotu wolno żyjących ameb (8). W Polsce chlamydioza ptaków należy do chorób zakaźnych zwierząt podlegających obowiązkowi rejestracji (9).

Budowa i systematyka Chlamydiaceae

Bakterie z rodzajów *Chlamydia* i *Chlamydophila* mają kształt ziarenek, owalny lub okrągły, o wymiarach 0,2–1,5 µm. Nie mają rzęsek i są Gram-ujemne, ale w mureinie ich ściany komórkowej brak kwasu mureamidowego w odróżnieniu od mureiny bakterii Gram-ujemnych. Chlamydiaceae są bezwzględnie pasożytami, które po wtargnięciu do organizmu człowieka lub zwierząt przenikają do wnętrza komórek, gdzie się rozmnażają w cytoplazmie otoczone błoną tworzącą wakuolę (10). Namnażają się u zwierząt laboratoryjnych, w woreczku żółtkowym zarodków jaja kurzego oraz w różnego typu hodowlach komórkowych, np. *C. pneumoniae* w linii komórkowej HeLa 229, linii komórkowej nerki chomika BHK-21, komórkach fibroblastów lub kardiomiocytów myszy i komórkach nabłonka (Hep-2; 11, 12). Posiadają DNA i RNA, przy czym genom DNA liczy 1,2 mln p.z. Niektóre produkują niewielkie ilości glikogenu, mają jeden lub dwa zestawy genów rRNA i posiadają jeden (*Chlamydophila*) lub dwa (*Chlamydia*) rybosomalne operony (13). Same nie wytwarzają energii metabolicznej lub produkują niewielkie jej ilości. Wykazano, że ciała elementarne zawierają dużą liczbę białek zaangażowanych w syntezę białek i wytwarzania energii w stadium zakaźnym, np. enzymy uczestniczące w glikolizie i cyklu kwasów tricarboxylowych (14). Praktycznie wszystkie szczepy *C. trachomatis* posiadają plasmid 4,4-MDa o nieokreślonej dotychczas funkcji. Genomy wielu serotypów *C. trachomatis* cechują się ponad 99% identycznością, a genomy *C. trachomatis* i *C. muridarum* wykazują ponad 95% podobieństwo. Charakterystycznymi cechami rodziny Chlamydiaceae są: wrażliwość na fenol, jodynę, kwasy i zasady oraz wysokie lub niskie pH środowiska. Przeżywają w wodzie 20 dni, w kale do 30 dni. Giną pod wpływem powszechnie stosowanych środków odkażających. Są wrażliwe na antybiotyki, które zaburzają syntezę DNA i białek, takie jak: makrolidy, tetracykliny, fluorochinolony (15).

Chlamydiaceae przechodzą dwuetapowy cykl rozwojowy charakteryzujący się przemianą ciała elementarnego (EB, ciało podstawowe) wielkości 0,2–0,4 µm, które jest postacią zakaźną, w duże ciało siateczkowe (RB) wielkości 0,6–1,5 µm, które jest postacią aktywną metabolicznie zdolną do syntezy DNA, RNA i białek. RB istnieje wyłącznie wewnątrzkomórkowo (16) i dzieli się przez podział. Cykl rozwojowy zarazka kończy się w zakażonej komórce, kiedy ciało siateczkowe ulega reorganizacji i kondensacji, tworząc nową generację ciałek EB. W zakażonej komórce może powstać do 1000 EB. Ciała EB posiadają hemaglutyninę ułatwiającą adhezję i wnikanie do komórki gospodarza. Mogą one przeżywać pozakomórkowo, zakażać następnego osobnika lub kolejne komórki. Zakażenie

komórki następuje w procesie endocytozy klatryno-niezależnej (11) podczas której nigdy nie dochodzi do fuzji pomiędzy fagosomem zawierającym chlamydie i lizosomem komórki. Pod wpływem antybiotyków lub białek szoku termicznego ciała RB mogą się przekształcić w większe ciała przetrwałe (PB). One odpowiadają za przewlekłe zakażenia spowodowane przez *C. pneumoniae* (17).

Bakteriofagi specyficzne dla chlamydii (chlamydiofagi) wykryto dotychczas u *C. psittaci*, *C. abortus*, *C. felis*, *C. caviae*, *C. pecorum* i *C. pneumoniae*. Chlamydiofagi należą do grupy Gokushovirinae rodziny Microviridae; wszystkie cechują się bardzo podobnym genomem i strukturą (18). Posiadają jednopasmowy kolisty DNA (4,5–4,8 kbp), wirion ma kształt sześcianu i jest pozbawiony otoczki. Przypisuje się im pewną rolę w patogenezie zakażeń przez pobudzenie odpowiedzi zapalnej gospodarza (19), a także odpowiadają one za zahamowanie cyklu rozwojowego, opóźniają transformację RB w EB, a tym samym opóźniają zakażenie komórki gospodarza (20, 21).

C. trachomatis, *C. psittaci*, *C. pneumoniae*, *C. suis*, *C. felis*, *C. muridarum* i *C. caviae* posiadają plazmidy (7,5 kbp) w ilości 4–10. Plazmidy zawierają niekodujący RNA i 8 otwartych ramek. Odgrywają rolę w akumulacji glikogenu wykorzystywanego jako materiał dodatkowy w podziale inkluzji chlamydialnych, we współdziałaniu z genami chromosomalnymi kodują białka odpowiadające za zjadliwość (Pgp4) oraz białka odpowiadające za immunogenność (Pgp3; 22). Zarówno chlamydialny chromosom, jak i DNA plazmidu ewoluowały równocześnie i są typowe dla biotypu lub serotypu Chlamydiaceae (23).

Systematyka Chlamydiaceae przez długi czas budziła kontrowersje. Brak było zgody co do ich natury, ponieważ uważano je bądź za bakterie, bądź wirusy. Nie rosną bowiem na sztucznych pożywkach, ale wyłącznie w hodowlach komórkowych, jak wirusy, posiadają w komórce DNA i RNA, charakteryzują się unikatowym dwuetapowym cyklem rozwojowym, mają rybosomy typu bakteryjnego i syntetyzują białka. Z chwilą ustalenia ich natury bakteryjnej wszystkie chlamydie zaliczono do rzędu Chlamydiales, w rodzinie Chlamydiaceae. Jednak w oparciu o analizę sekwencji zasad w rybosomalnym DNA wyróżniono w obrębie rodziny Chlamydiaceae dwa rodzaje: *Chlamydia* i *Chlamydophila*, chociaż nie wszyscy badacze uznają istnienie tych dwóch odrębnych rodzajów. Do rodzaju *Chlamydia* należą *C. trachomatis*, *C. suis* i *C. muridarum*, natomiast do rodzaju *Chlamydophila* zalicza się 6 gatunków, a mianowicie *C. psittaci*, *C. abortus*, *C. felis*, *C. caviae*, *C. pecorum* i *C. pneumoniae* (24, 25). Chlamydie i chlamydofile cechuje chorobotwórczość dla człowieka (*C. trachomatis*) lub dla poszczególnych gatunków zwierząt. *Chlamydia trachomatis* jest chorobotwórcza wyłącznie dla człowieka, u którego wywołuje jaglicę i zakażenia dróg rodnych, *C. muridarum* atakuje chomiki i myszowate (Muridae), *C. suis* świnie. *C. pneumoniae* głównie wywołuje zapalenie płuc u ludzi, ale też atakuje konie i torbaczę koala, *C. psittaci* jest chorobotwórcza dla ptaków i u ludzi wywołuje chorobę ptasią (papuzica), *C. abortus* głównie jest chorobotwórcza dla owiec, *C. felis* dla kotów, *C. pecorum* dla bydła, *C. suis* dla świń, *C. caviae*

dla świnek morskich. Trzy chlamydofile: *C. psittaci*, *C. abortus* i *C. felis* mają właściwości zoonotyczne (26).

Struktura antygenowa

Najlepiej dotychczas poznano strukturę antygenową *C. trachomatis* i *C. pneumoniae*. Antygenem grupowo swoistym dla ciałek elementarnych (EB) i ciałek siateczkowych (RB) Chlamydiaceae jest lipopolisacharyd (LPS). Jest on ciepłostały, a jego aktywność serologiczna zależy od disacharydu α -Kdo-(2→8)- α -Kdo-(2→4)- α -Kdo-(2→6)-lipid A, przy czym Kdo jest kwasem 3-deoxy-d-D-manno-okto-2-ulopyranozowym. Swoistość dla chlamydiów warunkuje połączenie (2→8). Okazało się, że ten swoisty epitop dla Chlamydiaceae występuje też w LPS *Acinetobacter lwoffii* F78 (27). Dodatkowy swoisty oligosacharyd Kdo występuje w LPS *C. psittaci* w formie α -(2→4)-Kdo trisacharydu o Kdo trisacharydu α -Kdo-(2→4)-[α -Kdo-(2→8)]- α -Kdo-(2→4)- α -Kdo (28). Egzoantygen glikolipidowy (GLXA) zbudowany z glukozy, mannozy, galaktozy i kwasów tłuszczowych (C17 i C18) jest związany z błoną komórkową wtrętami wewnątrzkomórkowymi i jest także wydzielany do środowiska przez komórki zakażone przez *C. trachomatis*. Pełni on ważną rolę w inicjacji zakażenia. W hodowli komórkowej Hep antydydotypowe przeciwciała dla GLXA w istotny sposób obniżają zakaźność *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* i *C. psittaci*. Łączna iniekcja dopochwowa GLX i *C. trachomatis* serowar K u myszy zwiększa ilość wysiewanych chlamydii w okresie od 4. do 28. dnia (29). GLXA aktywuje *in vitro* i *in vivo* komórki NK, produkują one więcej INF i IL-4 (30). Zarówno LPS, jak i GLXA są antygenami grupowo-swoistymi (31).

Najważniejszym składnikiem antygenowym chlamydii jest główne powierzchniowe (zewnątrzne) białko błonowe (MOMP) będące swoistym antygenem gatunkowo-swoistym o właściwości indukowania oraz neutralizowania przeciwciał. MOMP odgrywa najważniejszą rolę w odporności (32, 33). Jest ono nie tylko najważniejszym składnikiem ściany EB, ale bierze też udział w przemianie EB w RB (34). Ten antygen białkowy *C. trachomatis* indukuje powstanie przeciwciał zarówno dla liniowych, jak i konformacyjnych epitopów determinant antygenowych. U *C. trachomatis* MOMP jest kodowany przez gen *omnp* (35, 36, 37). Białko stanowiące około 60% MOMP ma oligomeryczną strukturę stabilizowaną przez wiązania dwusiarczkowe (38, 39). Dominujące epitopy antygenowe MOMP chlamydii różnią się między sobą (40, 41).

Białko szoku termicznego Hsp60 (10 i 60 kDa) będące homologiem GroEL *Escherichia coli* jest syntetyzowane w dużych ilościach i wydzielane poza zakażone komórki. Ma ono charakter typowo-specyficzny i odpowiada za indukcję miejscowego procesu zapalnego i zmiany o charakterze immunologicznym w zakażonym organizmie (42). Pod wpływem tego białka *C. trachomatis* w zakażonym organizmie następuje proliferacja limfocytów i sekrecja INF- γ , interleukin IL-12 i IL-10 (43). Geny odpowiedzialne za indukcję Hsp60 są kontrolowane przez represor transkrypcyjny HrcA w zakażonej komórce (44, 45). Białko szoku termicznego wykorzystano do wyodrębnienia w obrębie serotypów *C. trachomatis* dwóch podgatunków: grupy B i C (46).

Patogeneza zakażeń

W patogenezie zakażeń różnymi gatunkami chlamydii i chlamydofilii występuje wiele wspólnych mechanizmów. Adhezja i zakażenie komórki zależą od ich właściwości i od gospodarza (47). Adhezja w przypadku *C. trachomatis* i *C. pneumoniae* jest procesem dwustopniowym w którym uczestniczą siarczany proteoglikanów (HSPGs) i białka polimorficzne błony komórki gospodarza pełniące rolę receptorów (48). Polimeryzacja aktywny ułatwia kontakt z komórką gospodarza i przebudowę struktury błony komórkowej (49). Jednym ze wspólnych mechanizmów chlamydii jest system sekrecyjny typu III (TsSS) odpowiedzialny za wnikięcie zarazka do wnętrza komórki gospodarza, a w komórce do cytosolu i jądra komórkowego (50). U chlamydii wyróżniono 36-107 T3SS (Incs) (51). Incs uczestniczy przy tym też w rearanzacji struktur budujących szkielet komórki i w aktywności błon komórkowych oraz w gospodarce lipidowej i hamowaniu apoptozy (52). Uwalnianie ciałek elementarnych (EB) poprzedza najczęściej liza komórki (53). Nie zawsze ma ona miejsce, ponieważ komórki mogą przeżyć dzięki aktywacji kinazy PI3K i aktywowanej mitogenem kinazy białka (MAPK). Zakażone komórki stają się wtedy niepodatne na bodźce powodujące apoptozę (54). Natomiast *C. trachomatis* hamuje apoptozę przez blokiowanie kaspazy (55).

Antygeny chlamydialne są rozpoznawane w zakażonym organizmie jako obce przez receptory Toll-podobne i receptory endosomalne. TLR4 rozpoznaje LPS oraz białko szoku termicznego (HSP60), TLR2 rozpoznaje peptydoglikan, białko hamujące makrofagi (MIP) i PRL (plasmid-regulated ligands). Ich aktywacja wywala produkcję prozapalnych cytokin i chemokin, co powoduje uruchomienie zapalenia i uszkodzenia tkanki gospodarza (56).

Chlamydie dysponują licznymi mechanizmami wpływającymi na odporność, co w pewnych warunkach umożliwia uniknięcie kontroli immunologicznej. Tak jak inne wewnątrzkomórkowe patogeny, oddziałują w istotny sposób na ekspresję genów i produkcję białek na poziomie transkrypcji, translacji i post-translacji (57). Osłabiają one też produkcję INF i mechanizmy odporności komórkowej oraz inaktywują jądrowy czynnik białkowy kB (NF- κ B) który reguluje transkrypcję DNA, produkcję cytokin oraz przeżycie komórki poddanej działaniu czynników uszkodzających komórkę (56). *Chlamydia pneumoniae* hamuje produkcję INF β , *C. trachomatis* hamuje produkcję NO, wpływając na transkrypcję indukowalnej syntazy NO (iNOS) i indukując alternatywny szlak syntezy (58).

Przeciwciała przeciwko EB występują w klasie IgG i IgM i są skierowane przeciwko białku MOMP, LPS, białkom o masie 32 i 16-19 kDa ciałek elementarnych. Makrofagi zakażone przez chlamydie produkują i wydzielają czynnik martwicy guza (TNF) i prostaglandynę E₂ (PGE₂). PGE₂ jest mediatorem zapalenia i jej indukcja moduluje odpowiedź immunologiczną gospodarza oraz ułatwia rozprzestrzenianie się zakażenia, umożliwia też przeżycie zarazka w zakażonym organizmie (59). Wystąpieniu objawów klinicznych towarzyszy równoczesny wzrost poziomu swoistych przeciwciał

w klasie IgG. Wzrasta też poziom białek ostrej fazy i interleukiny 6 (IL-6), który utrzymuje się aż do czasu ustąpienia gorączki. IL-6 jest głównym mediatorem odpowiedzi ostrej fazy i pełni ważną rolę w dojrzewaniu limfocytów B i produkcji przeciwciał (60). Charakter i nasilenie zmian chorobowych zależą od gatunku chlamydii i chlamydofilii oraz gatunku gospodarza zaatakowanego przez te zarazki.

Chlamydiozy i chlamydofiloz człowieka

Chlamydofila psittaci wywołuje chorobę ptasią (papuzica) która jest ciężką, często śmiertelną zoonozą, *C. pneumoniae* powoduje groźne zapalenie płuc, natomiast serowary A-C *C. trachomatis* są przyczyną jaglicy, podczas gdy serowar D odpowiada najczęściej za zakażenia układu rozrodczego. U kobiet 70–80% zakażeń tego układu ma charakter bezobjawowy, 15–40% to zakażenia górnych dróg rodnych, powodujące głównie zapalenie, niepłodność i ciężką pozamaciczną (61). Ziarnica weneryczna pachwin (LGV) jest wywołana przez serowary L1-L3 *C. trachomatis*. Choroba przenosi się drogą płciową. W pobliżu genitaliów lub odbytu pojawiają się nadżerki, które goją się w ciągu kilku dni (objawy wczesne). Po 2–6 tygodniach występują objawy późniejsze: powiększenie węzłów chłonnych po jednej lub obu stronach pachwiny, ból podczas oddawania moczu, zaparcie lub ból podczas przechodzenia stolca, ból w dolnej części brzucha lub plecach, gorączka, dreszcze, ból stawów, zmniejszony apetyt i zmęczenie (62).

Choroba ptasia jest chorobą wielu gatunków ptaków oraz ssaków i człowieka, wywołaną przez *C. psittaci*, która jest dobrze zaadaptowana do ptaków wolno żyjących i hodowlanych, powodując u nich najczęściej zakażenie bezobjawowe. W warunkach stresu zagęszczenie, odłów ptaków ozdobnych (papugi), zakażenie bezobjawowe przekształca się często w ostry proces chorobowy. Zarówno zakażeniu bezobjawowemu, jak i chorobie towarzyszy siewstwo zarazka. Zakażenie ludzi następuje głównie drogą kropelkową, gdyż zarazek unosi się wraz z piórami oraz odchodami ptaków. Najbardziej narażeni na zakażenie są hodowcy ptaków ozdobnych, lekarze weterynarii, pracownicy ferm hodowlanych, ogrodów zoologicznych oraz hodowcy gołębi (63). Chlamydioza ptaków w Polsce podlega obowiązkowi rejestracji (9). Znajduje się też w wykazie notyfikowanych chorób Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE; 64). U człowieka okres inkubacji choroby wynosi od 6 do 14 dni, nasilenie objawów zależy od zjadliwości szczepu i odporności zakażonego. Obserwuje się w takich przypadkach zakażenia o przebiegu poronnym, grypopodobnym, asymptomatycznym, a także zapalenia płuc o ciężkim przebiegu zakończone zejściem śmiertelnym w 15–20% przypadków przed wprowadzeniem do terapii antybiotyków; obecnie śmiertelność wynosi około 1% (63).

Zapalenie płuc wywołane przez *C. pneumoniae* występuje najczęściej u dzieci i młodzieży, ale mogą też chorować osoby starsze, mimo że chorowały w dzieciństwie (65). U dużego procentu ludzi zakażenie przebiega bezobjawowo. Infekcja szerzy się przez kontakty bezpośrednie oraz drogą powietrzną. Okres inkubacji choroby jest długi, czasem wynosi 3–4 tygodnie.

Do najważniejszych objawów należą: osłabienie, gorączka o miernym nasileniu, zapalenie gardła, kaszel utrzymujący się kilka tygodni, czasem kilka miesięcy, i bóle głowy. Oprócz zapalenia płuc *C. pneumoniae* wywołuje zapalenie oskrzeli oraz stany zapalne dróg oddechowych o objawach podobnych do zapalenia płuc (66). Z chwilą wprowadzenia technik diagnostyki molekularnej okazało się, że *C. pneumoniae* uczestniczy też w wielu ostrych i przewlekłych chorobach, w tym w arteriosklerozie (67), udarze mózgu (68). Izoluje się ją z przypadków choroby Alzheimerera i stwardnienia rozsianego. Istnieją nawet przypuszczenia, że odgrywa pewną rolę w etiologii schizofrenii i w autyzmie (69).

Jaglica występuje w 41 krajach, choruje na nią corocznie około 1,9 mln osób (70). Wyróżnia się 5 stadiów jaglicy, którą wywołuje *C. trachomatis*: zapalenie grudek spojówek, uogólniony proces zapalny spojówki, blizny tarczki, nieprawidłowy wzrost rzęs oraz zmętnienie rogówki. Może też wystąpić zapalenie uszu, nosa i gardła. Najpoważniejszym powikłaniem jest owrzodzenie rogówki oraz ślepotą (71). Choroba szerzy się przez kontakt bezpośredni i pośredni (ręczniki, ubrania, muchy). Częściej chorują dzieci (60–90%). Okres inkubacji wynosi od 5–12 dni, a pierwszym objawem jest z reguły zapalenie grudek spojówek lub podrażnienie spojówek (pink eye). Ślepotą jest następstwem kilku reinfekcji i daleko posuniętego procesu zapalnego. Reinfekcje z reguły spotyka się na terenach endemicznego występowania jaglicy. Do zmian wywołanych przez *C. trachomatis* mogą dołączać się inne zakażenia bakteryjne i pogłębiać proces chorobowy (72).

Chlamydiozy i chlamydofiloz zwierząt

U ptaków chlamydioza wywołana przez *C. psittaci* charakteryzuje się wyciekaniem z worków spojówkowych, zapaleniem spojówek, zatok, biegunką, osłabieniem, utratą łaknienia, często spadkiem masy ciała. W ostrej formie choroby występuje zapalenie worków powietrznych, worka osierdziowego, otrzewnej, ogniskowa martwica wątroby i śledziony. Zakażenia przewlekłe, częste u papugowatych i gołębi, charakteryzują się jedynie powiększeniem śledziony i wątroby, względnie powiększeniem obydwu tych narządów. U ssaków zakażenie *C. psittaci* przebiega w różnych nietypowych formach klinicznych, często jako infekcja bezobjawowa (73, 74).

U bydła i cieląt *C. pecorum*, *C. abortus*, *C. psittaci*, a rzadziej *C. suis*, wywołują najczęściej zakażenie bezobjawowe. Na świecie odsetek seropozytywnych stad bydła mlecznego waha się od 45 do 100% (75). Źródłem zakażenia są chore zwierzęta lub bezobjawowi nosiciele zarazka, a infekcja szerzy się drogą alimentarną, przez kontakt ze świeżą wydzieliną z nosa, worka spojówkowego, dróg rodnych, z kałem oraz drogą powietrzną przez pył wysuszonych wydzielin i wydaliny roznoszony z wiatrem. Jest możliwe zakażenie podczas krycia i sztucznej inseminacji nasieniem zakażonych buhajów. W jawnym przebiegu choroby wywołanym przez *C. pecorum* u młodych zwierząt dominuje zapalenie płuc, stawów, rogówki i spojówki oka, sporadycznie mózgu i rdzenia kręgowego oraz przewodu pokarmowego. Jeżeli zapaleniu jelit towarzyszy biegunka, to częściej przyczyną choroby jest *C. psittaci*.

Zapalenie wielostawowe ma najczęściej charakter zapalenia włóknikowego. Zwierzęta chore zwykle giną w ciągu 2–10 dni. W etiologii sporadycznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (SBE, sporadic bovine encephalomyelitis) oprócz *C. pecorum* może uczestniczyć *C. psittaci*. Chorobę cechuje uogólnione zapalenie naczyń krwionośnych oraz błon surowiczych i maziowych.

U bydła *C. abortus* wywołuje najczęściej zaburzenia ze strony układu rozrodczego (zapalenie macicy, ronienia, bezpłodność), u buhajów zapalenie jąder i najądrzy, powróżka nasiennego. Zakażone buhaje z każdym ejakulatem wydają znaczne ilości *C. abortus*. Dość charakterystycznym objawem chlamydofilozy płciowej buhajów jest nagłe pojawianie się jedno- lub obustronnego bolesnego obrzęku jąder. Niekiedy obrzęk obejmuje również powróżki nasienne. W przypadku obustronnego obrzęku jąder dochodzi zwykle do azoospermii (76).

Epizootyczne ronienie bydła jako odrębną jednostkę wyodrębniono w 1956 r. w USA, następnie chorobę zawleczono do Japonii, a w Europie do Niemiec, Austrii, Włoch, Rumunii, Bułgarii, Francji, Czech i Polski. Chlamydofile współuczestniczą w zapaleniu gruczołu mlekowego, zapaleniu jelit, zapaleniu wielostawowym, sporadycznym zapaleniu mózgu i rdzenia kręgowego, zapaleniu rogówki i spojówki oraz enzoptycznej bronchopneumonii cieląt (*C. pecorum* i *C. psittaci*; 77). U krów ciężarnych zarazki namnażające się w łożysku powodują zapalenie i zmiany lokalizujące się głównie w kosmówce i zakażenie płodu. Efektem są ronienia najczęściej w 8.–9. miesiącu ciąży, rzadko od 6., a nawet 4. miesiąca, oraz rodzenie niezdolnych do życia cieląt. Ronieniom nie towarzyszą objawy zwiastunowe. Krowy najczęściej ronią jeden raz, ale w kolejnych ciążach rodzą się żywe lub słabsze cielęta i bardziej podatne na zachorowania. Następstwem zakażenia krów już podczas inseminacji jest bezpłodność spowodowana obumarciem zarodka (78, 79).

Enzoptyczne ronienie owiec (ovine chlamydophilosis, enzootic ovine abortion) wywołane przez *C. abortus* cechuje się ronieniami, przedwczesnymi porodami lub rodzeniem słabo żywotnych jagniąt. W Anglii ten patogen powoduje 45% ronień. W Niemczech reaguje w testach serologicznych 50%, na Słowacji 11,7%, w Szwajcarii 19% stad. Źródłem zakażenia, podobnie jak w przypadku bydła, są zwierzęta chore oraz bezobjawowi nosiciele, poronione płody i wody płodowe (80, 81). Najczęściej źródłem zakażenia są wprowadzone do stada maciorki. Zakażenie szerzy się drogą aerogenną lub alimentarną, podczas krycia oraz inseminacji nasieniem zakażonego samca (82). Chlamydofile mogą wywoływać zakażenia jawne, ale częściej są przyczyną zakażeń bezobjawowych, które ujawniają się w przypadku osłabienia odporności spowodowanego stresem (83). U dorosłych owiec zakażenie wywołuje stan zapalny dróg rodnych oraz ronienia, zwykle 2–3 tygodnie przed terminem porodu przy braku objawów zwiastunowych, lub przedwczesne porody żywych, ale słabych jagniąt. W pierwszym roku odsetek ronień jest najwyższy i osiąga 35%. Natomiast w kolejnych latach spada do 5–10%, zwykle ronią pierwiastki. Samica roni jeden raz, po czym potomstwo z kolejnych ciąż często jest słabsze. W pojedynczych przypadkach po porodzie dochodzi do zatrzymania łożyska i zapalenia macicy.

Chlamydia psittaci, *C. suis*, *C. pecorum* i *C. abortus* wywołują zakażenia u świń (84). Są one przyczyną zapalenia spojówek, zapalenia płuc, zapalenia osierdza, zapalenia wielostawowego, rzekomobłoniastego lub martwiczego zapalenia jelit, zespołu bezmleczności okołoporodowej, zapalenia pochwy, poronień, mumi-fikacji płodów, rodzenia słabych prosiąt, a u knurów zapalenia jąder i najądrzy oraz cewki moczowej (85). *Chlamydia abortus* wspólnie z innymi drobnoustrojami u świń jest czynnikiem etiologicznym zespołu chorobowego z objawami ronień, śmierci zarodków i płodów, a u knurów zapalenia najądrza, zaś przy cięższym przebiegu u pierwiastek i loch zapalenia macicy. *Chlamydia suis* izoluje się z przewodu pokarmowego lub kału większości świń. Współuczestniczy w zespołach chorobowych oraz w wywoływaniu biegunek u prosiąt przed odsadzeniem i po nim (84, 86). Chlamydie izoluje się też z nasienia, płodów oraz z płuc, stawów, wątroby i śledziony prosiąt i świń. W dużym odsetku przypadków zarówno u prosiąt, warchlaków, jak i u zwierząt dorosłych zakażenie ma charakter bezobjawowy. Pod wpływem stresu zakażenie się, a nosiciele stają się siewcami zarazka. Jawna postać choroby występuje u zwierząt z obniżoną odpornością lub w przypadku zakażenia wysoce zjadliwymi szczepami (87). *Chlamydia psittaci* u świń może wywołać zapalenie oskrzeli i śródmiąższowe płuc, stawów, przewodu pokarmowego, mózgu, u samic ronienia, a u knurów zapalenie narządów rozrodczych. Może być zaatakowany jeden narząd lub kilka narządów, a także mogą dołączyć się wtórne zakażenia wikłające przebieg chlamydiozy. Biegunka spowodowana zakażeniem przewodu pokarmowego i zapalenie mózgu z towarzyszącymi mu objawami nerwowymi mogą wystąpić u zwierząt w każdym wieku. U samic prośnych mogą występować ronienia w trzecim trymestrze ciąży, rodzenie martwych lub słabych prosiąt. U knurów chlamydioza najczęściej ma przebieg bezobjawowy. W jawnej postaci choroby rozwija się zapalenie jąder, najądrzy i pęcherzyków nasiennych. Zmiany te mogą spowodować niepłodność.

Chlamydia pecorum jest przyczyną zapalenia spojówek, zaburzeń płodności, zapalenia układu moczowego, gruczołu mlekowego, mózgu, jelit, płuc, osierdza, opłucnej u świń, owiec, kóz, bydła, koni (85, 88).

Szczep *Chlamydia psittaci*, patogenny dla kotów, wyosobniono w 1942 r. w USA od osobnika z zapaleniem płuc. Jednak najczęściej *C. psittaci* jest u kotów jedną z przyczyn długotrwałego nawrotowego zapalenia spojówek. Chorują najczęściej kocięta w wieku od 5 do 12 tygodni (89). W Japonii w teście immunofluorescencji stwierdzono u 45,5% kotów bezpańskich i u 17,3% kotów domowych przeciwciała przeciwko szczepowi kociemu Fe/Pn1 (90). Brak potwierdzenia w badaniach histopatologicznych możliwości wystąpienia niepłodności u kotek zakażonych na drodze naturalnej tym drobnoustrojem (89). Zapalenie spojówek przenosi się głównie przez kontakt bezpośredni z wydzieliną worka spojówkowego lub z wyciekami z nosa. Zakażone koty wydają też zarazek z wyciekami z dróg rodnych i z kałem. Zapalenie spojówek pojawia się po 4–10 dniach, często trwa 6 tygodni, zaś nosicielstwo z reguły utrzymuje się nawet do 1,5 roku. Zwykle na początku choroby jest

zaatakowane jedno oko. Po około 5–12 dniach obejmuje drugie oko. Nawroty choroby mogą występować w stanach obniżonej odporności, np. po stresach i w ciąży. Gorączka występuje rzadko (60). Gorączce i kulawiznie towarzyszy wzrost poziomu swoistych przeciwciał klasy IgG przeciwko *C. psittaci*, wzrasta poziom białek ostrej fazy i interleukiny 6 (IL-6), który utrzymuje się aż do ustąpienia gorączki (90). Chorobę często wikłają zakażenia bakteryjne wywołane przez paciorkowcowe, gronkowcowe, bakterie z rodzaju *Pasteurella* i *Pseudomonas*, a także herpeswirusa kotów-1, kaliciwirusa (FCV) i wirusa niedoboru immunologicznego kotów (91). Mieszane zakażenia odpowiadają za ciężki przebieg choroby oraz za zapalenie płuc, często kończące się padnięciem kociąt i starych kotów (92).

U młodych królików, głównie w hodowlach prowadzonych intensywnie, *C. abortus* wywołuje zapalenie spojówek oraz zapalenie płuc. Młode króliki w przypadku dołączenia się zakażeń bakteryjnych często padają. U samic zakażonych przez *C. abortus* płodność ulega obniżeniu, mają miejsce resorpcja płodów, ronięcia, rodzenie słabych, często z wodogłowiem, niezdolnych do życia noworodków (93). Stres i zaburzenia hormonalne w ciąży lub w okresie laktacji powodują nawroty choroby. Zakażenie przenosi się głównie drogą powietrzno-kropelkową oraz przez kontakty płciowe. Choroba może wybuchnąć nagle i objąć kilka ferm hodowlanych na danym terenie. *Chlamydia trachomatis* u królików może być przyczyną przewlekłych zakażeń, których efektem są zmiany zapalne i zwyrodnienie spojówek (94). Króliki są powszechnie wykorzystywanym modelem do badania zakażeń wywołanych przez *C. pneumoniae* u ludzi (95, 96).

U psów chlamydofilozę występują rzadko. *Chlamydia psittaci* genotyp C izolowano od psów w Niemczech z nawracającym zapaleniem rogówki i spojówek, ciężkimi zaburzeniami układu oddechowego i zmniejszeniem liczby szczeniąt w miotach (97). *Chlamydia felis* wywołuje u kotów zapalenie układu oddechowego i zapalenie spojówek. Natomiast u psów zakażonych tym zarazkiem występuje zapalenie spojówek, rogówki, zapalenie mózgu i zapalenie płuc (98). W prowincji Gansu w Chinach 5,9% kotów i 12,1% psów towarzyszących człowiekowi reagowało w teście IHA w kierunku zakażenia *C. felis*, stwarzając tym samym zagrożenie chlamydofilozą dla właścicieli tych zwierząt (99).

Rozpoznanie i postępowanie

Wiarygodne rozpoznanie chorób wywołanych przez Chlamydiaceae wyłącznie na podstawie objawów klinicznych i obrazu sekcyjnego jest niemożliwe. Dlatego niezbędne są badania laboratoryjne, których celem jest stwierdzenie obecności czynnika zakaźnego, jego materiału genetycznego lub przeciwciał. W celach diagnostycznych wykonuje się próby biologiczne (chlamydofiloza bydła), dokonuje izolacji i hodowli na komercyjnych liniach komórkowych (linie fibroblastów myszy, Hela 229, BGH, BHK, BEM), a także wykorzystuje się techniki biologii molekularnej umożliwiające wykazanie swoistego materiału genetycznego zarazka. Próby biologiczne wykonuje się na 6–7-dniowych zarodkach kurzycy, zarodkach myszy, szczurów, świnek

morskich i królików. Pomocne są badania serologiczne, m.in. odczyn wiązania dopełniacza lub test ELISA. Jednak ze względu na ubikwitarne występowanie chlamydii badanie serologiczne ma małą wartość diagnostyczną, chyba że stwierdza się wysokie miana przeciwciał. Przydatność odczynu wiązania dopełniacza w diagnostyce chlamydioz prezentują Niemczuk i Arent (100). Charakter materiału biologicznego do badań dodatkowych zależy od rodzaju choroby. Na przykład w ronięciu bydła na tle infekcji chlamydofilowej materiałem do badań jest wypływ z pochwy i macicy, fragmenty łożyska i błony płodowe, od buhajów podejrzanych o zakażenie: jądra, najądrza, gruczoły płciowe dodatkowe, surowica krwi i nasienie, a od poronionego płodu – narządy mięsiste i treść żołądka.

Pomocne w diagnostyce są badania mikroskopowe preparatów wymazów lub preparatów odciskowych ze zmienionych chorobowo tkanek barwione zmodyfikowanymi metodami Machiavello, metodą Giemsa, Ziehl-Neelsena oraz Stampa w kierunku obecności cytoplazmatycznych ciałek elementarnych (101). Testy immunofluorescencji lub ELISA pozwalają na zidentyfikowanie antygenów chlamydii i chlamydofilii. Metody PCR i mikromacierze wykorzystuje się nie tylko w identyfikacji zarazka, ale też do określenia jego przynależności gatunkowej lub genotypu (102, 103). U ludzi w diagnostyce chlamydioz, głównie wywołanych przez *C. trachomatis*, wykorzystuje się m.in. komercyjne testy amplifikacji kwasu nukleinowego (NAAT, nucleic acid amplification test; 104), test immunofluorescencji oraz testy hybrydyzacji kwasów nukleinowych (105, 106).

Najważniejszą rolę w profilaktyce zakażeń odgrywa bioasekuracja, w tym izolacja zwierząt chorych i podejrzanych o chorobę, odkażanie pomieszczeń, zakaz obrotu zwierzętami chorymi i wprowadzania zwierząt z zewnątrz do stad zdrowych, monitoring i eliminacja zwierząt chorych oraz nosicieli, zapewnienie zwierzętom odpowiednich warunków zoohigienicznych i żywienia. Próby profilaktyki swoistej z wykorzystaniem szczepionek nie są w pełni zadowalające. Chlamydie są wrażliwe na antybiotyki z grupy tetracyklin i makrolidy, chloramfenikol i jego pochodne, tylozynę, niektóre potencjonowane sulfonamidy (sulafametoksazol z trimetoprimem). Okazało się, że tetracykliny nie likwidują nosicielstwa chlamydofilii u buhajów.

Osobny problem stanowi profilaktyka i terapia u ludzi, zwłaszcza w chorobie ptasiej (papuzica), jaglicy oraz przeciwko chlamydiom przenoszonym drogą kontaktów płciowych (ziarnica weneryczna pachwin). Źródłem zakażenia *C. psittaci* dla człowieka są przede wszystkim ptaki (gołębie, papugi, kaczki, kury, wróble, mewy) wydalające zarazek z wydzieliną dróg oddechowych lub z kałem, a rezerwuarem zarazka są zakażone gniazda oraz hodowle, w których przebywają nosiciele (107). Unieszkodliwienie źródeł zakażenia, rezerwuarów zarazka oraz przerwanie dróg rozprzestrzenienia to podstawowe działania ograniczające rozwój epidemii. W tym celu poddaje się kontroli sanitarno-weterynaryjnej import ptaków, zakłady drobiarskie, fermy hodowlane, ogrody zoologiczne i likwiduje się chore ptaki. Osoby z grup podwyższonego ryzyka muszą przestrzegać ściśle zasad higieny pracy i higieny osobistej. Przy podejrzeniu zwierząt

o chorobę należy nosić maski. Ludzie chorzy na pazupicę podlegają hospitalizacji. Standardowe metody postępowania z chorymi są dostatecznie skuteczne w zapobieganiu przeniesieniu zarazka. Lekiem z wyboru są tetracykliny.

Również patogenne szczepy chlamydofilii izolowane od ssaków są niebezpieczne dla człowieka ze względu na fakt wysokiego potencjału zoonotycznego (108). Stąd też muszą być podjęte środki chroniące personel i służbę weterynaryjną przed możliwościami zakażenia od zwierząt (109, 110).

Osobny i bardzo ważny epidemiologiczny problem, zwłaszcza w krajach biednych, stanowią jaglica i ziarnica weneryczna. Często leczenie antybiotykami jest ograniczone ze względów ekonomicznych, a nadal brak skutecznej i dostępnej szczepionki. Na stronie internetowej WHO zamieszcza informacje i zalecenia odnośnie do diagnostyki, profilaktyki i leczenia chorób wywołanych przez *C. trachomatis* (111). Ostatnio dzięki wielokierunkowym badaniom istnieje możliwość opracowania skutecznej i bezpiecznej szczepionki przeciwko jaglicy (112). Przemawiają za tym badania nad szczepionką oparte na technikach inżynierii genetycznej. Na przykład szczepionka eksperymentalna zawierająca szczep *C. trachomatis*, osłabiony przez wycięcie drobnego fragmentu DNA, chroni makaki jawańskie (*Macaca fascicularis*) przed uszkodzeniem oczu w jaglicy.

Piśmiennictwo

- Schachter J.: Chlamydial infections. *West J. Med.* 1990, **153**, 523–534.
- Bedson S.P., Bland J.O.W.: A morphological study of psittacosis virus, with the description of a developmental cycle. *Br. J. Exp. Pathol.* 1932, **13**, 461–466.
- Osiński M.: Zakażenia chlamydialne jako interdyscyplinarny problem kliniczny. Rys historyczny, mikrobiologia, immunologia. *Medycyna Rodz.* 2010, **2**, 46–49.
- Zhu H., Shen Z., Luo H., Zhang W., Zhu X.: Chlamydia trachomatis infection – associated risk of cervical cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000003077.
- Al-Zeer M.A., Xavier A., Abu Lubad M., Chlamydia trachomatis prevents apoptosis via activation of PDPK1-MYC and enhanced mitochondria winding of hexokinase II. *EBioMed.* 2017, **23**, 100–110.
- Nunes A., Gomes J.P.: Evolution, phylogeny, and molecular epidemiology of Chlamydia. *Infect. Genet. Evol.* 2014, **23**, 49–64.
- Clarke I.N.: Evolution of Chlamydia trachomatis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2011, **1230**, 11–18.
- Horn M., Collingro A., Schmitz-Esser S., Beier C.L., Purklund U., Fartmann B., Brandt P., Nyakatura G.J., Droegge M., Fishman D., Rattei T., Mewes H.W., Wagner M.: Illuminating the evolution of history of chlamydiae. *Science* 2004, **304**, 728–730.
- Ustawa z dnia 11 marca 2004 r. o ochronie zdrowia zwierząt oraz zwalczaniu chorób zakaźnych zwierząt. Dz.U. z dnia 20 kwietnia 2004 r.
- Ewell C., Mirrashidi K., Engel J.: Chlamydia cell biology and pathogenesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016, **14**, 385–400.
- Korhonen J.T., Puolakkainen M., Haveri A., Tammiruusu A., Sarvas M., Lahesmaa R.: Chlamydia pneumoniae entry into epithelial cells by clathrin-independent endocytosis. *Microb. Pathog.* 2012, **52**, 157–164.
- Jama-Kmieciak A., Frej-Mądrzak M., Sarowska J., Choroszy-Król I.: Wybrane aspekty zakażeń Chlamydia pneumoniae. *Postępy Hig. Med. Dośw.* (online), 2015, **69**, 612–623.
- Binet R., Maurelli A.: Frequency of spontaneous mutations that confer antibiotic resistance in Chlamydia spp. *Antimicrob. Agents* 2005, **49**, 2865–2873.
- Omsland A., Sixt B. S., Horn M., Hackstadt T.: Chlamydial metabolism revisited: interspecies metabolic variability and developmental stage-specific physiologic activities. *FEMS Microbiol. Rev.* 2014, **38**, 779–801.
- Bachmann N.L., Polkinghorne A., Timms P.: Chlamydia genomics: providing novel insight into chlamydial biology. *Trends Microbiol.* 2014, **22**, 464–473.
- Tylewska-Wierzbanowska S.: Następstwa przewlekłych zakażeń Chlamydia pneumoniae. *Przegl. Epidemiol.* 2002, **56**, Suppl. 4, 57–58.
- Hammerschlag M.R.: The intracellular life of chlamydiae. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*, 2002, **13**, 239–248.
- Sait M., Livingstone M., Graham R., Inglis N.F., Wheelhouse N., Longbottom D.: Identification, sequencing and molecular analysis of Chp4, a novel chlamydia phage of Chlamydia abortus belonging to the family Microviridae. *J. Gen. Virol.* 2011, **92**, 1733–1737.
- Rank G., Bowlin A.K., Cane S., Shou H., Liu Z., Nagarajan U.M., Bavoil P.M.: Effect of Chlamydia phage phiCPG1 on the course of conjunctival infection with “Chlamydia caviae” in guinea pigs. *Infect. Immun.* 2009, **77**, 1216–1221.
- Roux S., Krupovic M., Poulet A., Debros D., Enault F.: Evolution and diversity of the Microviridae viral family through a collection of 81 new complete genomes assembled from virome reads. *PLoS ONE* 2012, **7**, e40418, doi:10.1371/journal.pone.0040418.
- Pawlikowska-Warych M., Śliwa-Dominiak J., Deptuła W.: Chlamydial plasmids and bacteriophages. *Acta Biochem. Pol.* 2015, **62**, 1–6.
- Wang Y., Kahane S., Cutcliffe L.T., Skilton R.J., Lambden P.R., Clarke I.N.: Development of a transformation system for Chlamydia trachomatis: restoration of glycogen biosynthesis by acquisition of a plasmid shuttle vector. *PLoS Pathog.* 2011, **7**:e10.1371/journal.ppat.1002258.
- Seth-Smith H.M.B., Harris S.R., Persson K., Marsh P., Barron A., Bignell A., Bjartling C., Clark L., Cutcliffe L.T., Lambden P.R., Lennard N., Lockey S. J., Quail M.A., Salim O., Skilton R., Wang Y., Holland M.J., Parkhill J., Thomson N.R., Clarke I.N.: Co-evolution of genomes and plasmids within Chlamydia trachomatis and the emergence in Sweden of a new variant strain. *BMC Genomics* 2009, **10**, 239–241.
- Garity G.M.: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2nd Edition. Vol. 1. Ed.: Boone D.R., Castenholz R.W., Springer-Verlag, New York 2001.
- Pawlikowska M., Deptuła W.: Choroby u ludzi spowodowane chlamydiami i chlamydofiliami. *Postępy Hig. Med. Dośw.* (online), 2007, **61**, 708–717.
- Pawlikowska M., Deptuła W.: Chlamydie środowiskowe potencjalne patogeny człowieka i zwierząt. *Med. Weter.* 2007, **63**, 131–135.
- Chanuskiewicz A., Hünber G., Vinogradov E., Lindner B., Brade L., Brade H., Debarry J., Heine H., Holst O.: Lipopolysaccharide from Acinetobacter Iwoffii F78 located outsider Chlamydiaceae within a Chlamydia-specific lipopolysaccharide epitope. *Chem. Eur. J.* 2008, **14**, 10251–10258.
- Hail-Ghassemi O., Mueller-Loennies S., Saldova R., Muniyappa M., Brade L., Rudd P., Harvey D.J., Kosma P., Brade H., Evans S.V.: Grove-type recognition of Chlamydiaceae-specific Lipopolysaccharide antigen by a family of antibodies possessing an unusual variable heavy chain N-linked glycan. *J. Biol. Chem.* 2014, **289**, 16644–16661.
- Vora G.J., Stuart E.S.: A role for the glycolipid exoantigen (GLXA) in chlamydial infectivity. *Curr. Microbiol.* 2003, doi 10.1007/s00284-002-3843-1.
- Peng Y., Zhao L., Shekhar S., Yan X.: The glycolipid exoantigen derived from Chlamydia muridarum activates invariant natural killer T cells. *Cell. Molecular Immunol.* 2012, **9**, doi: 10.1038/cmi.2012.19.
- Zdrodowska-Stefanow B., Ostaszewska-Puchalska I., Puciło K.: The immunology of Chlamydia trachomatis. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2003, **51**, 289–294.
- Brunham R.C., Peeling R.W.: Chlamydia trachomatis antigens: role in immunity and pathogenesis. *Infect. Agents Dis.* 1994, **3**, 218–233.
- Bruce MacDonald A.: Antigens of Chlamydia trachomatis. *Infect. Dis.* 1985, **7**, 731–736.
- Wolf K., Fischer E., Mead D., Zhong G., Peeling R., Whitmire B., Caldwell H.: Chlamydia pneumoniae major outer membrane protein is a surface-exposed antigen that elicits antibodies primarily directed against conformation-dependent determinants. *Infect. Immun.* 2001, **59**, 3082–3091.
- Zhang Y.X., Stewart S., Joseph T., Taylor H.R., Caldwell H.D.: Protective monoclonal antibodies recognize epitopes located on the major outer membrane protein of Chlamydia trachomatis. *J. Immunol.* 1987, **138**, 575–581.
- Stephens R.S., Kalman S., Lammel C., Fan J., Marathe R., Aravind L., Mitchell W., Olinger L., Tatusov R. L., Zhao Q., Koonin E.V., Davis R.W.: Genome sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: Chlamydia trachomatis. *Science* 1998, **82**, 754–759.
- Stephens R.S., Sanchez-Pescador R., Wagar E.A., Inouye C., Urdea M.S.: Diversity of Chlamydia trachomatis major outer membrane protein genes. *J. Bacteriol.* 1987, **169**, 3879–3885.
- Caldwell H.D., Kromhout J., Schachter J.: Purification and partial characterization of the major outer membrane protein of Chlamydia trachomatis. *Infect Immun.* 1981, **31**, 1161–1176.
- Newhall W.J., Jones R.B.: Disulfide-linked oligomers of the major outer membrane protein of chlamydiae. *J. Bacteriol.* 1983, **154**, 998–1001.
- Caldwell H.D., Schachter J.: Antigenic analysis of the major outer membrane protein of Chlamydia spp. *Infect. Immun.* 1982, **35**, 1024–1031.
- Liu X., Afrane M., Clemmer D.E., Zhong G., Nelson D.E.: Identification of Chlamydia trachomatis outer membrane complex proteins by differential proteomics. *J. Bacteriol.* 2010, **192**, 2852–2860.

42. La Verda D., Kalayoglu M.V., Byrne G.I.: Chlamydial heat shock proteins and disease pathology: New paradigms for old problems? *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1999, **7**, 64–71.
43. Linhares M.L., Witkin S.S.: Immunopathogenetic consequences of *Chlamydia trachomatis* 60 kDa heat shock protein expression in the female reproductive tract. *Cell Stress Chaperones* 2010, **15**, 467–473.
44. Hanson B.R., Tan M.: Transcriptional regulation of the *Chlamydia* heat shock stress response in an intracellular infection. *Mol. Microbiol.* 2015, **97**, 1158–1167.
45. Minder A.C., Fischer H.M., Hennecke H., Narberhaus F.: Role of HrcA and CIRCE in the heat shock regulatory network of *Bradyrhizobium japonicum*. *J. Bacteriol.* 2000, **182**, 14–22.
46. Wang S.P., Grayston J.T.: Three new serovars of *Chlamydia trachomatis*: Da, Ia, L2a. *J. Infect. Dis.* 1991, **163**, 403–405.
47. Mehlitz A., Rudel T.: Modulation of host signaling and cellular responses by *Chlamydia*. *Cell Commun. Signal.* 2013, **11**, 90–97.
48. Becker E., Hegemann J.H.: All subtypes of the Pmp adhesin family are implicated in chlamydial virulence and show species-specific function. *Microbiology* 2014, **3**, 544–556.
49. Nans A., Saibil H.R., Hayward R.D.: Pathogen–host reorganization during *Chlamydia* invasion revealed by cryo-electron tomography. *Cell. Microbiol.* 2014, **16**, 1457–1472.
50. Mueller K.E., Plano G.V., Fields K.A.: New frontiers in type III secretion biology: the *Chlamydia* perspective. *Infect. Immun.* 2014, **82**, 2–9.
51. Dehoux P., Flores R., Dauga C., Zhong G., Subtil A.: Multi-genome identification and characterization of *Chlamydiae*-specific type III secretion substrates: the Inc proteins. *BMC Genomics* 2011, **12**, 109–124.
52. Moore E.R., Ouellette S.P.: Reconceptualizing the chlamydial inclusion as a pathogen-specified parasitic organelle: an expanded role for Inc proteins. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014, **4**, 157–163.
53. Hybiske K., Stephens R.S.: Mechanisms of host cell exit by the intracellular bacterium *Chlamydia*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007, **104**, 11430–11435.
54. Sharma M., Rudel T.: Apoptosis resistance in *Chlamydia*-infected cells: a fate worse than death? *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2009, **55**, 154–161.
55. Bohme L., Albrecht M., Riede O., Rudel T.: *Chlamydia trachomatis*-infected host cells resist dsRNA-induced apoptosis. *Cell. Microbiol.* 2010, **12**, 1340–1351.
56. Bastidas R.J., Elwell C.A., Engel J.N., Valdivia R.H.: Chlamydial intracellular survival strategies. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013, **3**, a010256.
57. Olive A.J., Haff M.G., Emanuele M.J., Sack L.M., Barker J.R., Elledge, Starnbach M.N.: *Chlamydia trachomatis*-induced alterations in the host cell proteome are required for intracellular growth. *Cell Host Microbe* 2014, **15**, 113–124.
58. Abu-Lubad M., Meyer T.F., Al-Zeer M.A.: *Chlamydia trachomatis* inhibits inducible NO synthase in human mesenchymal stem cells by stimulating polyamine synthesis. *J. Immunol.* 2014, **193**, 2941–2951.
59. Kaufmann S.H.E.: Immunity to intracellular microbial pathogens. *Immunol. Today* 1995, **16**, 336–338.
60. Lipman N.S., Yan L., Murphy J.C.: Probable transmission of *Chlamydia psittaci* from a macaw to a cat. *J. Amer. Vet. Med. Ass.* 1994, **220**, 1479–1480.
61. Mackern-Oberti J.P., Motrich R.N.D.O., Bresler M.A.L., Sánchez L.R., Cuffini C., Rivero, V.E. *Chlamydia trachomatis* infection of the male genital tract: An update. *J. Reprod. Immunol.* 2013, **100**, 37–53.
62. Ceovic R., Gulin S.J.: Lymphogranuloma venereum: diagnostic and treatment challenges. *Infect. Drug Resist.* 2015, **8**, 39–47.
63. Knittler M.R., Sachse K.: *Chlamydia psittaci*: update on an underestimated zoonotic agent. *Pathogens Dis.* 2015, **73**, 1–15.
64. Wijaszka T., Truszczyński M.: Nowa lista chorób zgłaszanych do OIE. *Medycyna Weter.* 2006, **62**, 1455.
65. Schmidt S.M., Muller C.E., Mahner B., Wiersbitzky S.K.: Prevalence, rate of persistence and respiratory tract symptoms of *Chlamydia pneumoniae* infection in 1211 kindergarten and school age children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002, **21**, 758–762.
66. Kuo C., Jackson L.A., Campbell L.A., Grayston J.T.: *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Clin. Microbiol. Rev.* 1995, **8**, 451–461.
67. Stratton C.W., Sriram S.: Association of *Chlamydia pneumoniae* with central nervous system disease. *Microbes Infect.* 2003, **5**, 1249–1253.
68. Apfalter P.: *Chlamydia pneumoniae*, stroke, and serological associations: anything learned from the atherosclerosis cardiovascular literature or do we have to start over again? *Stroke* 2006, **37**, 756–758.
69. Contini C., Seraceni S., Cultrera R., Castellazzi M., Granieri E., Fanardi E.: *Chlamydia pneumoniae* infection and its role in neurological disorders. *Persp. Infect. Dis.* 2010, doi:10.1155/2010/273573.
70. WHO: Trachoma. Health Topics 2018. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/trachoma>.
71. WHO: Blinding. *Trachoma Fact Sheet*, 382, 2014.
72. Burton M.J., Adegbola R.A., Kinteh F.: Bacterial infection and trachoma in the Gambia: a case control study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007, **48**, 4440–4444.
73. Covelli H.D., Husky D.L., Dolphin R.E.: Psittacosis. *West. J. Med.* 1980, **132**, 242–244.
74. Harding H.B.: The epidemiology of sporadic urban ornithosis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1962, **38**, 230–243.
75. Godin A.C., Bjorkman C., Englund S., Johansson E.K., Niskanen R., Alenius S.: Investigation of *Chlamydia* spp. in dairy cows with reproductive disorders. *Acta Vet. Scand.* 2008, **50**, 39–44.
76. Kaltenboeck B., Hehnen H.R., Vaglenov A.: Bovine *Chlamydia* spp. infection: do we underestimate the impact on fertility? *Vet. Res. Comm.* 2005, **29**, 1–15.
77. Niemczuk K., Bednarek D.: Changes in the peripheral leukocyte phenotype of calves in clinical cases of bronchopneumonia complicated with chlamydial co-infectious agent. *Pol. J. Vet. Sci.* 2003, **6**, 125–129.
78. Daniel R.G., Holliman A., Daving G.P., Kirby F.D., Simpson V.R., Cranwell M.P., Dawson M., Griffiths P.C., Bevan B.J.: Bovine chlamydiosis in the United Kingdom. *Vet. Rec.* 1993, **133**, 351–352.
79. Kauffold J., Wehrend A., Sigmarsson H.: *Chlamydia* and *Chlamydia* in bovine reproduction. *Clin. Theriogenol.* 2014, **6**, 252–254.
80. Mainar-Jaime R.C.: Bovine chlamydia. An epidemiological serum study and its relationship with abortion. *Albeitar* 2003, **67**, 30–323.
81. Niemczuk K., Sachse K., Sprague L.: Pathogenesis, epidemiology and zoonotic importance of animal chlamydioses. Monografia. *Nat. Vet. Institute*, Puławy, 2007.
82. Caro M.R., Buendia A.J., Del Rio I., Ortega N., Gallego M.C., Cuello F., Navarro J.A., Sanches J., Salinas J.: Protective adaptive immunity to *Chlamydia abortus* infection and control of ovine enzootic abortion (OEA). *Vet. Microbiol.* 2009, **135**, 103–114.
83. Kumala A., Rypuła K.: Zakażenia drobnoustrojami z rodziny Chlamydiaceae u zwierząt gospodarskich. *Weterynaria w Praktyce* 2010, **3**, 70–72.
84. Truszczyński M., Pejsak Z.: Zespoły chorobowe u świń wywołane z udziałem chlamydii. *Życie Wet.* 2010, **85**, 660–662.
85. Schautteet K., Vanrompay D.: Chlamydiaceae infections in pigs. *Vet. Res.* 2011, **42**, 29–37.
86. Schautteet K., Beeckman D., Delava P., Vanrompay D.: Possible pathogenic interplay between *Chlamydia suis*, *Chlamydia abortus* and PCV-2 on a pig production farm. *Vet. Rec.* 2010, **166**, 329–333.
87. Pejsak Z., Markowska-Daniel I.: Upośledzenie mechanizmów obronnych – ważna przyczyna zespołów chorobowych świń. *Med. Weter.* 2003, **59**, 559–562.
88. Kaltenboeck B., Storz J.: Biological properties and genetic analysis of the ompA locus in *Chlamydiae* isolated from swine. *Am. J. Vet. Res.* 1992, **53**, 1482–1487.
89. Pedersen N.C. *Chlamydiosis. Feline infectious diseases.* Amer. Vet. Publ. Goleta, California. 1988, 231–236.
90. Yan C., Fukushi H., Matsudate H., Ishihara K., Yasuda K., Kitagawa H., Yamaguchi T., Hirai K.: Seroepidemiological investigation of feline chlamydiosis in cats and humans in Japan. *Microbiol. Immunol.* 2000, **44**, 155–160.
91. Dair H.A., Hopper C.D., Gruffyd Jones T.J., Harbour D.A., Waters I.: Clinical aspects of *Chlamydia psittaci* infection in cats infected with feline immunodeficiency virus. *Vet. Rec.* 1994, **134**, 365–369.
92. Gaskell R.M.: Upper respiratory disease in the cat (including chlamydia): Control and prevention. *Feline Pract.* 1993, **21**, 29–34.
93. Kostro K., Gliński Z. (red. nauk.): *Choroby królików, podstawy chowu i hodowli.* PWRiL, Warszawa 2005.
94. Boiko E.V.: Chronic ocular *Chlamydia trachomatis* infection in rabbits: clinical and histopathological findings in the posterior segment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014, **55**, 1176–1183.
95. Fong I.W., Chiu B., Viira E., Fong M.W., Jang D., Mahony J.: Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection. *J. Clin. Microbiol.* 1997, **35**, 48–53.
96. Fong W.: Antibiotics effects in a rabbit model of *Chlamydia pneumoniae*-induced atherosclerosis. *J. Infect. Dis.* 1981, suppl. **3**, 514–518.
97. Sprague L.D., Schubert E., Hotzel H., Scharf S., Sachse K.: The detection of *Chlamydia psittaci* genotype C infection in dogs. *Vet. J.* 2009, **181**, 274–279.
98. Arizmendi, Grimes J.E., Relford R.L.: Isolation of *Chlamydia psittaci* from pleural effusion in a dog. *J. Vet. Diagn. Invest.* 1992, **4**, 460–463.
99. Wu S.M., Huang S.Y., Xu M.J., Zhou D.H., Song H.Q., Zhu X.Q.: *Chlamydia felis* exposure in companion dogs and cats in Lanzhou, China: a public health concern. *BMC Vet. Res.* 2013, **9**, 104–109.
100. Niemczuk K., Arent Z.: Standaryzacja odczynu wiązania dopełniacza w diagnostyce wybranych chorób bakteryjnych. Monografia. Państwowy Instytut Weterynaryjny – PIB, Puławy, 2005, 1–21.
101. Sachse K., Vretou E., Livingstone M., Borel N., Pospischil A., Longbottom D.: Recent developments in the laboratory diagnosis of chlamydial infections. *Vet. Microbiol.* 2009, **135**, 2–21.
102. Niemczuk K., Truszczyński M.: Klasyfikacja bakterii z uwzględnieniem rekasyfikacji rodziny Chlamydiaceae. *Medycyna Weter.* 2003, **51**, 27–39.

103. Niemczuk K.: Chlamydiozy/chlamydofilozy jako zoonozy, ich diagnostyka laboratoryjna ze szczególnym uwzględnieniem odczynu wiązania dopełniacza oraz walidacji i szacowania niepewności metod serologicznych. Monografia. Państwowy Instytut Weterynaryjny – PIB, Puławy, 2005, 1–81.
104. Schachter J., Moncada J., Liska S., Shayeveich C., Klausner J.D.: Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum of men who have sex with men. *Sex. Transm. Dis.* 2008, **35**, 637–642.
105. Schachter J., Chow J.M., Howard H., Bolan G., Moncada J.: Detection of *Chlamydia trachomatis* by nucleic acid amplification testing: our evaluation suggests that CDC-recommended approaches for confirmatory testing are III-advised. *J. Clin. Microbiol.* 2006, **44**, 2512–2517.
106. Meyer T.: Diagnostic procedures to detect *Chlamydia trachomatis* infections. *Microorg.* 2016, **4**, 25–31.
107. Vanrompay D., Harkinezhad T., van de Walle M., Beeckman D., van Droogenbroeck C., Verminnen K., Leten R., Martel A., Cauwerts K.: *Chlamydophila psittaci* transmission from pet birds to humans. *Emerg. Infect. Dis.* 2007, **13**, 1108–1110.
108. Rodolakis A., Mohamad K.Y.: Zoonotic potential of *Chlamydophila*. *Vet. Microbiol.* 2010, **140**, 382–391.
109. Gliński Z., Kostro K., Buczek J.: Zoonozy. PWRiL, Warszawa 2008.
110. Balsamo G., Macted A.M., Midla J.W., Murphy J.M., Whorle R., Edling T.M., Fish P.H., Flammer K., Hyde D., Kutty P.K., Kabayashi M., Helm B., Ojulfstad B., Ritchie B.W., Sobierski M.G., Ehnert K., Tully T.N. jr: Compendium of measures to control *Chlamydia psittaci* infection among humans (Psittacosis) and pet birds (Avian chlamydiaosis). *J. Avian Med. Surg.* 2017, **31**, 262–2882.
111. WHO: WHO guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis*. WHO Publ. 2016.
112. Poston T.B., Gottlieb S.M., Darville T.: Status of vaccine research and development of vaccines for *Chlamydia trachomatis* infection. *Vaccine* 2017, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17300427?via%3Dihub>.