

Главный редактор **А. Сейсенбаев**
Ответственный секретарь **Н. Шарпен**

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Акшулаков С. (Астана)
Алмагамбетова Н. (США, Иллинойс)
Алчинбаев М. (Алматы)
Арзыкулов Ж. (Алматы)
Бенберин В. (Астана)
Ботабекова Т. (Алматы)
Гаспарян А. (Великобритания, Бирмингем)
Джусипов А. (Алматы)
Дуруоз Т. (Турция, Измир)
Муминов Т. (Алматы)
Нургожин Т. (Астана)
Пишпати П. (Индия, Мумбай)
Роггенбук Д. (Берлин)
Саатова Г. (Бишкек)
Смирнов А. (Москва)
Олюнин Ю. (Москва)
Отарбаев Н. (Астана)

Ведущий менеджер **Сахиба Аскар**
Арт-директор **Александра Пак**
Ассистент редактора **Айгуль Жолсеитова**
Корректор **Татьяна Панфилова**

№1 (43) 2013 г.

Подписной индекс: 75223
Собственник **ТОО «Издательство
«Здравоохранение Казахстана»**
Журнал поставлен на учет в Министерстве
культуры и информации Республики Казахстан.
Свидетельство о постановке на учет
№7783 Ж от 27.10.2006 г.
Периодичность 6 раз в год. Тираж 3000 экз.
Подписан в печать 28.02.2013 г. Заказ №

Editor **A. Seisenbayev**
Associate Editor **N. Sharpen**

EDITORIAL BOARD

Akshulakov S. (Astana)
Almagambetova N. (USA, Illinois)
Alchinbayev M. (Almaty)
Arzykulov Zh. (Almaty)
Benberin V. (Astana)
Botabekova T. (Almaty)
Gasparyan A. (Great Britain, Birmingham)
Dzhussipov A. (Almaty)
Duruoz T. (Turkey, Izmir)
Muminov T. (Almaty)
Nurgozhin T. (Astana)
Pishpati P. (India, Mumbai)
Roggenbuck D. (Berlin)
Saatova G. (Bishkek)
Smirnov A. (Moscow)
Olyunin Yu. (Moscow)
Otarbayev N. (Astana)

Адрес и реквизиты журнала:
050009, г. Алматы, пр. Абая, 155, оф. 4
Тел./факс 8 (727) **266-37-26, 394-30-14**
E-mail: **mcn@medzdrav.kz**
ИИК KZ53856000000010776,
ОАО «Банк ЦентрКредит», код 719,
БИК KСJBKZKX, РНН 600900017696,
БИН 060440013521

Журнал отпечатан в типографии ТОО "Навигат-принт",
г. Алматы, ул. Толе би, 108, оф. 36.
Тел./факс: 399-88-15

*Опубликованные материалы не всегда отражают точку зрения редакции.
Ответственность за достоверность фактов и сведений в публикациях несут авторы.*

УДК 616.36-002.2:616-092:616-002.5)-071.3

Т.А. МУМИНОВ, Г.А. ШОПАЕВА, Б.Т. ЖАКИПБАЕВА, Ш.А. БЕЙСЕМБАЕВА,
С.Е. РАХИМОВА, А.М. ТЕРЛИКБАЕВААссоциация фтизиатров РК, Центр наук о жизни Назарбаев университета,
Глобальный фонд изучения здоровья в Центральной Азии, Колумбийский университет

Исследование генов-кандидатов предрасположенности к туберкулезу

Генетические факторы в значительной мере определяют восприимчивость к различным заболеваниям. Наиболее распространенным методом изучения генетических механизмов течения туберкулеза является поиск ассоциаций заболевания с полиморфизмом кандидатных генов. Микобактерии туберкулеза являются универсальными активаторами рецепторов макрофагов и соответственно регуляторами иммунного ответа. Кроме того, липопротеины микобактерий напрямую регулируют активацию Т-лимфоцитов через Toll-like рецепторы 1 и 2, поэтому изучение полиморфизма Toll-like рецепторов представляет значительный интерес в выяснении чувствительности макроорганизма к туберкулезу. Выяснено, например, что полиморфизм Toll-like рецепторов играет важную роль в предрасположенности к внелегочному туберкулезу, определяет количество натуральных киллеров в организме больного туберкулезом. Выясняется также ассоциативная роль полиморфизма хемоаттрактантного протеина-1 с повышенной чувствительностью к легочному туберкулезу. Полиморфизм генов цитокинов, в частности в промоторном регионе, может быть одним из механизмов, участвующих в формировании индивидуальной вариабельности уровня продукции белка. При патологии этот феномен имеет важное значение, так как цитокины являются ключевым фактором формирования эффективного иммунного ответа.

Ключевые слова: туберкулез, гены предрасположенности к туберкулезу, методы генотипирования, генетика инфекционных болезней.

Генетические факторы в значительной мере определяют восприимчивость к различным заболеваниям. Особое внимание в последние годы уделяется изучению генетических основ формирования и течения инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза. Наиболее распространенным методом изучения генетических механизмов этих заболеваний является поиск ассоциаций заболевания с полиморфизмом кандидатных генов [1].

Изучение распространенности аллелей и генотипов генов-кандидатов предрасположенности к туберкулезу (SLC11A1, IL1B, TNFA) у больных туберкулезом легких

Накопленные наблюдения о существовании разной степени восприимчивости и устойчивости к туберкулезу, большая частота одновременного заболевания монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными, определенные закономерности заболеваемости туберкулезом среди родственников больных пробандов в обширных семьях, с одной стороны, явились свидетельством возможной существенной роли генетических факторов в механизмах резистентности, а с другой, послужили причиной целенаправленных исследований в этой области.

В настоящее время считается, что приблизительно одна треть населения земли инфицирована

Mycobacterium tuberculosis, однако клиническая картина развивается только у 10% инфицированных. Этот факт свидетельствует о наличии мощных механизмов резистентности человека к туберкулезной инфекции. Другими словами, сопротивляемость туберкулезу, очевидно, находится под контролем генов резистентности и чувствительности [1, 2, 3].

Изучение распределения генотипов и аллелей (D543N) гена SLC11A1 у больных туберкулезом легких

По изученному полиморфному варианту D543N гена SLC11A1 как у больных, так и в контрольной группе, не отмечено отклонения распределений генотипов от ожидаемых при равновесии Харди-Вайнберга. Результаты анализа полиморфизма

D543N гена SLC11A1 представлены в таблице 1.

В результате проведенных нами исследований установлено, что генотип DD наиболее распространен как в группе больных, так и в группе здоровых лиц и составляет $87,4 \pm 2,41\%$ и $78,4 \pm 2,58\%$, соответственно, $p < 0,05$. Генотип NN в обеих группах встречается значительно реже, чем DD, и составляет в обеих группах по 1%, $p > 0,05$. При сравнительном анализе частоты распространенности генотипа DN гена SLC11A1(D543N) в группе больных туберкулезом легких и здоровых лиц обнаружены достоверно значимые различия ($OR = 0,500$; $C.I. = [0,292 - 0,856]$; $\chi^2 = 6,53$, $p = 0,01059$).

Анализ частотного распределения аллелей данного гена выявил, что наиболее распространенным ал-

Таблица 1 – Частотное распределение генотипов и аллелей гена SLC11A1 (D543N) у больных туберкулезом легких и в контрольной группе

Генотипы	Туберкулез легких		Контрольная группа		Уровень статистической значимости различий
	абс.ч.	частота, % (m)	абс.ч.	частота, % (m)	
D/D	166	87,4 (2,41)	200	78,4 (2,58)	$\chi^2 = 4,82$ $p = 0,02811$ $p^* < 0,01$
D/N*	22	11,6 (2,32)	53	20,8 (2,54)	
N/N	2	1,1 (0,74)	2	0,8 (0,55)	
Всего	190	100	255	100	
Аллели					
D	354	93,2 (1,3)	453	88,8 (1,4)	$\chi^2 = 4,84$ $p = 0,02784$ $p < 0,05$
N	26	6,8 (1,3)	57	11,2 (1,4)	
Всего	380	100	510	100	

лелем в группе больных и здоровых лиц является аллель D (93,2±1,30% и 88,8±1,4%, соответственно, $p < 0,05$). Более редкий аллель N статистически значимо чаще регистрировался в группе контроля. При сравнительном анализе частотного распределения аллеля N между группами больных туберкулезом легких и здоровых лиц также выявлены достоверно значимые различия (OR=0,584; C.I.=[0,360-0,947]; $\chi^2 = 4,84$, $p = 0,02784$). Данные литературы противоречивы. Одни авторы выявили ассоциацию аллеля N с развитием туберкулеза. В то же время отсутствие такой связи отмечают в Дании, Марокко, Таиланде, Мексике, Индонезии. Японские исследователи предположили, что вариации в локусах D543N и 3'UTR гена SLC11A1 ассоциированы с развитием мультирезистентного туберкулеза.

По результатам наших исследований при изучении полиморфизма D543N гена SLC11A1 у больных туберкулезом легких в г. Алматы аллель N полиморфного локуса SLC11A1-D543N достоверно чаще встречается в группе контроля (табл. 1).

Однако, по литературным данным, чаще наблюдается обратная ситуация, когда аллель N преимущественно встречается у больных туберкулезом. Возможно, это связано с разной этнической принадлежностью исследуемых групп. Замена отрицательно заряженной аспарагиновой кислоты (аллель D) на нейтральный аспарагин (аллель N) на карбоксильном конце пептида SLC11A1, возможно, влияет на его функцию. У японцев и китайцев показана слабая ассоциация аллеля SLC11A1*543N с туберкулезом, хотя в нескольких популяциях негроидов и европеоидов, связь заболевания с этим генным вариантом не обнаружено. Это предполагает, что вариант D543N является этнически специфичным маркером подверженности к заболеванию. У тувинцев частота патологического аллеля SLC11A1*543N выше, чем в других популяциях мира, что может быть одним из факторов повышенной частоты туберкулеза в Республике Тыва.

Вероятно, что ген SLC11A1 определяет неспецифическую устойчивость к туберкулезу в период непосредственно после первичного инфицирования, поскольку соответствующий белок функционирует в макрофагах. Очевидно, что ген SLC11A1 не является единственным, контролирующим устойчивость человека к туберкулезу.

Более частая регистрация аллеля N полиморфного локуса SLC11A1-D543N в группе контроля (Odds_ratio=0,584; C.I.=[0,360-0,947]; $\chi^2 = 4,84$, $p = 0,02784$) предполагает, что данный аллель проявляет себя как протективный фактор при заболевании туберкулезом легких жителей г. Алматы. Тестирование данного полиморфизма в других регионах республики может иметь значение для досимптоматической диагностики туберкулеза легких в группах высокого риска [1, 2, 3]. Указанный выше метод рекомендуется нами для включения в исследование.

Изучение распределения аллельных вариантов (С+3954Т) гена IL1B и (G-308A) гена TNFA у здоровых лиц и больных туберкулезом легких

С целью изучения полиморфизмов С+3954Т гена IL1B и G-308A гена TNFA нами было обследовано 190 больных туберкулезом легких и 255 лиц контрольной группы, ранее и на момент обследования не страдавших туберкулезом. По возрасту, полу и национальному составу исследуемые группы были сопоставимы.

Частота встречаемости генотипов изученного полиморфного локуса С+3953Т гена IL1B соответствовала закону Харди-Вайнберга ($p = 0,274853$ – контрольная выборка и $p = 0,818486$ – туберкулез).

У больных легочным туберкулезом в мокроте, бронхоальвеолярном лаваже и пораженных тканях легкого отмечена высокая концентрация IL-1, что подтверждает участие этого цитокина как в местном, так и в системном воспалении при туберкулезе легких.

Анализ распределения частот генотипов С+3953Т не выявил статистически достоверных различий между контрольной и исследуемой группами (OR=0,762; C.I.=[0,510-

1,141]; $\chi^2 = 1,75$, $p = 0,18640$). При этом установлено, что генотип С/С наиболее распространен как в группе больных, так и в группе здоровых лиц и составляет 64,7±3,47% и 59,2±3,08%, соответственно. Генотип Т/Т в обеих группах встречается значительно реже, чем С/С и составляет соответственно 4,2±1,46% и 3,5±1,16% в группах сравнения.

Анализ частотного распределения аллелей данного гена выявил, что наиболее распространенным аллелем в группе больных и здоровых лиц является аллель С (80,3±2,04% и 77,8±1,84%, соответственно). При сравнительном анализе частотного распределения аллелей между группами больных туберкулезом легких и здоровых лиц достоверно значимых различий не выявлено (OR=0,864; C.I.=[0,622-1,199]; $\chi^2 = 0,77$, $p = 0,38164$) (табл. 2).

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что полиморфизм С+3953Т гена IL1B не вносит существенного вклада в общую подверженность к туберкулезу у населения г. Алматы. При анализе +3954С/Т гена IL1B у больных туберкулезом легких по сравнению со здоровыми индивидами также не обнаружили различий между исследуемыми группами ($\chi^2 = 1,28$, $p = 0,564$). Однако данное предположение не исключает его возможного влияния на течение туберкулезного процесса.

TNF α , провоспалительный цитокин, регулирует широкий спектр биологических процессов, включая пролиферацию клеток, их дифференцировку и апоптоз. Известно, что TNF α играет ключевую роль в формировании и поддержании гранулем. Проявления генетического полиморфизма гена TNFA на молекулярном и биохимическом уровнях в настоящее время достаточно активно изучаются. Известно, что нуклео-

Таблица 2 – Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса С+3953Т гена IL-1B в группах больных туберкулезом и контроле

Генотипы	Туберкулез легких		Контрольная группа		Уровень статистической значимости различий
	абс.ч.	частота, % (m)	абс.ч.	частота, % (m)	
С/С	123	64,7 (3,47)	151	59,2 (3,08)	$\chi^2 = 0,80$ $p = 0,37227$ $p > 0,05$
С/Т	59	31,1 (3,36)	95	37,3 (3,03)	
Т/Т	8	4,2 (1,46)	9	3,5 (1,16)	
Всего	190	100	255	100	
Аллели					
С	305	80,3 (2,04)	397	77,8 (1,84)	$\chi^2 = 0,77$ $p = 0,38164$ $p > 0,05$
Т	75	19,7 (2,04)	113	22,2 (1,84)	
Всего	380	100	510	100	

Таблица 3 – Частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфного локуса G-308A гена TNFA в группах больных туберкулезом и контрольной группе

Генотипы	Туберкулез легких		Контрольная группа		Уровень статистической значимости различий
	абс.ч.	частота, % (m)	абс.ч.	частота, % (m)	
G/G	142	74,7 (3,15)	185	72,5 (2,79)	$\chi^2=0,12$ $p=0,72448$ $p>0,05$
G/A	44	23,2 (3,06)	66	25,9 (2,74)	
A/A	4	2,1 (1,04)	4	1,6 (0,78)	
Всего	190	100	255	100	
Аллели					
G	328	86,3 (1,76)	436	85,5 (1,56)	$\chi^2=0,12$ $p=0,72674$ $p>0,05$
A	52	13,7 (1,76)	74	14,5 (1,56)	
Всего	380	100	510	100	

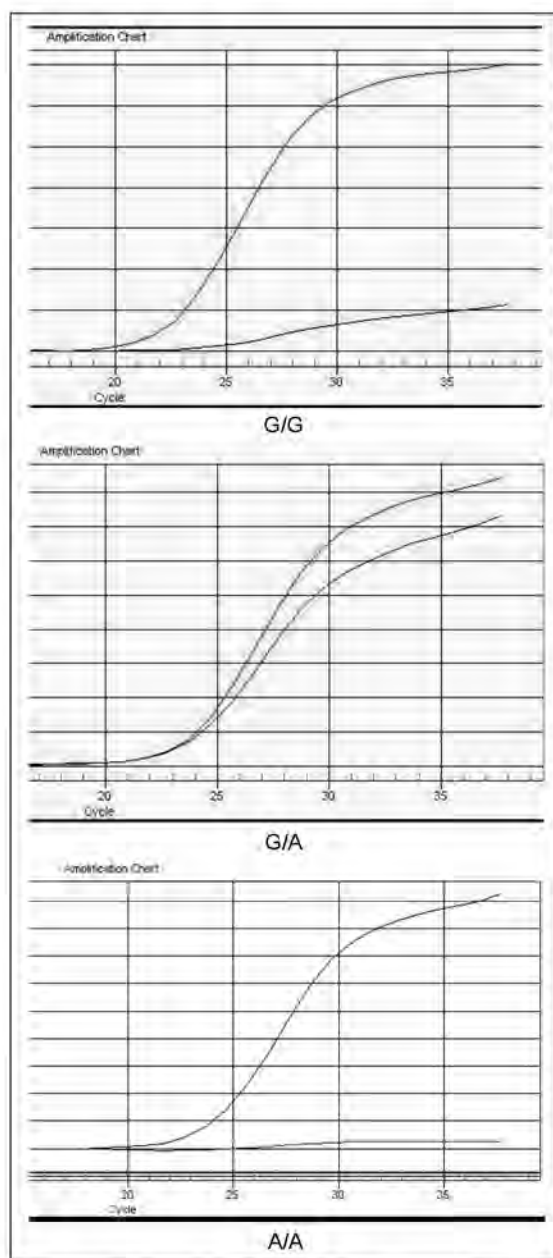


Рисунок 1 – Генотипы полиморфного локуса G-308A гена TNFA при тестировании в режиме Real-Time

беркулезом легких ($2,1 \pm 1,04\%$), так и в контрольной популяции ($1,6 \pm 0,78\%$) (табл. 3).

В локусе G-308A в исследуемых группах наиболее распространенным оказался аллель G ($86,3 \pm 1,76\%$ и $85,5 \pm 1,56\%$ соответственно в группе больных туберкулезом и в контроле). Сравнительный анализ распределения частот аллелей (G-308A) гена TNFA не выявил достоверное различие по данному параметру между обследованными группами (OR=0,934; C.I.=[0,637-1,369]; $\chi^2=0,12$, $p=0,72674$).

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о вероятном отсутствии существенной взаимосвязи исследованного полиморфизма G-308A гена TNFA с заболеванием туберкулезом среди жителей г. Алматы.

Согласно литературным данным ряд генов-кандидатов, в том числе IL1B и TNFA, не только вносят определенный вклад в предрасположенность к тому или иному заболеванию, но и оказывают влияние на особенности клинического течения. Аллельные варианты промоторных участков генов цитокинов не влияют на аминокислотную последовательность белка, но могут приводить к изменению уровня продукции цитокина и, как следствие, выраженности иммунологических реакций. Поэтому, несмотря на отсутствие различий между группами больных и здоровых по частотам аллелей и генотипов полиморфизмов (C+3954T) гена IL1B и (G-308A) гена TNFA, мы исследовали связь уровня продукции цитокинов с генотипами и аллелями изучаемых полиморфизмов [1, 2, 3].

Приведенные выше сведения идут в русле современного научного направления по изучению взаимодействия макро- и микроорганизма [4]. Микобактерии туберкулеза являются универсальными активаторами рецепторов макрофагов и соответственно регуляторами иммунного ответа [5]. Кроме того, липопротеины микобактерий напрямую регулируют активацию T-лимфоцитов через Toll-like рецепторы 1 и 2, поэтому изучение полиморфизма Toll-like рецепторов представляет значительный интерес в выяснении чувствительности макроорганизма к туберкулезу [6]. Выяснено, например, что полиморфизм Toll-like рецепторов играет важную роль в предрасположенности к внелегочному туберкулезу, определяет количество натуральных киллеров в организме больного ту-

бидная замена гуанина на аденин в позиции –308 промоторной области гена TNFA значительно повышает его транскрипционную активность и увеличивает скорость образования мРНК. У носителей генотипа –308A/A синтез белка происходит в 3 раза активнее, чем у лиц с генотипом –308G/G.

На рисунке 1 представлены изображения генотипов по результатам проведенного нами тестирования полиморфного сайта G-308A гена TNFA с использованием системы Real-Time.

Распределение частот генотипов в исследуемых выборках соответствовало распределению Харди-Вайнберга ($p=0,619092$ – контрольная выборка и $p=0,758401$ – туберкулез). В результате исследования частот генотипов полиморфного ДНК-локуса было обнаружено, что наиболее частым в обеих выборках оказывался генотип G/G ($74,7 \pm 3,15\%$ и $72,5 \pm 2,79\%$ среди больных и здоровых лиц соответственно, $p>0,05$). Гетерозиготы встречались реже в обеих группах ($23,2 \pm 3,06\%$ и $25,9 \pm 2,74\%$, соответственно, $p>0,05$). Частота аллеля A/A была минимальной как среди больных ту-

беркулезом [7, 8]. Выясняется также ассоциативная роль полиморфизма хемоатрактантного протеина-1 с повышенной чувствительностью к легочному туберкулезу [9].

Таким образом, полиморфизм генов цитокинов, в частности в промоторном регионе, может быть одним из механизмов, участвующих в формировании индивидуальной варибельности уровня продукции белка. При патологии этот феномен имеет важное значение, так как цитокины являются ключевым фактором формирования эффективного иммунного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Шопова Г.А. Полиморфизм гена IL1 β у больных туберкулезом легких в Казахстане // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2007. – С. 105-108
- 2 Шопова Г.А., Филиппенко М.Л., Воронина Е.Н., Муминов Т.А., Бейсембаева Ш.А. Изучение поли-

морфизма гена SLC11A1 (NLRP1) у больных туберкулезом легких в Казахстане // Терапевтический вестник. – 2010. – №1. – С.27-29

3 Шопова Г.А. Клинико-патогенетические особенности хронических вирусных гепатитов В и/или С у больных туберкулезом легких: автореф. ... д.м.н. – Алматы, 2010. – 47 с.

4 Maxine Caws, Guy Thwaites, Sarah Dunstan et al. The Influence of Host and Bacterial Genotype on the Development of Disseminated Disease with *Mycobacterium tuberculosis* // www.plospathogens.org

5 Murugesan V.S. Rajaram, Michelle N. Brooks, Jessica D. Morris, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Activates Human Macrophage Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Linking Mannose Receptor Recognition to Regulation of Immune Responses // J Immunol. 2010 July 15; 185(2): 929–942. doi:10.4049/jimmunol.1000866

6 Christina L. Lancioni, Qing Li, Jeremy J. Thomas et al. *Mycobacterium*

tuberculosis Lipoproteins Directly Regulate Human Memory CD4⁺ T Cell Activation via Toll-Like Receptors 1 and 2 // INFECTION AND IMMUNITY, Feb. 2011, p. 663–673 Vol. 79, No. 2

7 Alison A Motsinger-Reif¹, Paulo RZ Antas², Noffisat O Oki¹ et al. Polymorphisms in IL-1 β , vitamin D receptor Fok1, and Toll-like receptor 2 are associated with extrapulmonary tuberculosis http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/37

8 Yung-Che Chen, Chang-Chun Hsiao, Chung-Jen Chen et al. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms, pulmonary tuberculosis, and natural killer cell counts http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/17

9 Pedro O. Flores-Villanueva, Jorge A. Ruiz-Morales, Chang-Hwa Song et al. A functional promoter polymorphism in monocyte chemoattractant protein-1 is associated with increased susceptibility to pulmonary tuberculosis // J. of Experimental Medicine Vol. 202, No. 12, December 19, 2005 1649-1658

ТҰЖЫРЫМ

Т.А. МУМИНОВ, Г.А. ШОПОВА, Б.Т. ЖАҚЫПБАЕВА,
Ш.А. БЕЙСЕМБАЕВА, С.Е. РАХИМОВА,
А.М. ТЕРЛІКБАЕВА

ҚР фтизиатрлар қауымдастығы,
Назарбаев университетінің өмірі туралы ғылым
орталығы, Орталық Азияда денсаулықты
зерттеу Ғаламдық қоры.

ТУБЕРКУЛЕЗГЕ БЕЙІМДЕЛГІШ ГЕНДЕР-КАНДИ- ДИТТАРДЫ ЗЕРТТЕУ

Генетикалық факторлар көбінесе әртүрлі ауруларға бейімділігімен анықталады. Туберкулез ағымының генетикалық механизмдерін зерттеудің кең тараған әдісі аурудың кандидатты гендер полиморфизмымен ассоциациялар іздеу болып табылады. Туберкулездің микобактериясы ұсақ жемірлер рецепторларының әмбебап белсендіргіштері және иммундық жауап реттегіштері болып табылады. Бұдан бөлек, микобактериялардың липопротеиндері Т-лимфоциттердің Toll-like 1 және 2 рецепторлары арқылы тікелей реттейді, сол себепті, Toll-like рецепторлардың полиморфизмдерін зерттеу микроағзаның туберкулезге сезгіштігін анықтау жолында қызығушылық тудырады. Toll-like рецепторлардың полиморфизмы өкпеден тыс туберкулезге бейімдігі зор, туберкулезбен науқас адамның ағзасындағы табиғи киллерлердің санын анықтайды. Солай ақ, хемоатрактанттық протеин -1-дің өкпе туберкулезіне тым сезгіш ассоциативтік рөлі анықталуда. Цитокин гендерінің полиморфизмі, атап айтқанда, жеке варибельдік ақуыз өндіру деңгейінің қалыптастыруында қатысатын механизмдердің бірі бола алады. Патология болған жағдайда бұл феноменнің маңызы зор. Өйткені цитокиндер тиімді иммундық жауап қалыптастырудағы түйінді фактор болып табылады.

SUMMARY

T.A. MUMINOV, G.A. SHOPAYEVA, B.T. ZHAKIPBAYEVA,
Sh.A. BEISEMBAYEVA, S.E. RAKHIMOVA,
A.M. TERLIK BAYEVA

Association of phthisiologists of RK,
Nazarbayev University Life Science Center,
Global Fund of Health Studies in Central Asia,
Columbia University

RESEARCH OF TUBERCULOSIS DISPOSITION CANDIDATE GENES

Genetic factors substantially determine the susceptibility to various diseases. The most common method to study TB course genetic mechanisms is to find disease associations with polymorphism of candidate genes. TB mycobacteria are the universal macrophage receptors activators and also the immune response regulators. In addition, mycobacteria lipoproteins directly regulate the activation of T-lymphocytes via Toll-like receptors 1 and 2, so the study of polymorphism of Toll-like receptors is of great interest to clarify the macroorganism sensitivity to tuberculosis. It was found, for example, that the Toll-like receptors polymorphism plays an important role in susceptibility to extrapulmonary tuberculosis, determines the number of natural killer in a TB patient. We also found out the role of associative polymorphism of hemoattractive protein-1 with the increased sensitivity to pulmonary tuberculosis. Cytokine gene polymorphisms, in particular, in the promoter region may be one of the mechanisms involved in the formation of the individual variability of the protein production level. In case of pathology this phenomenon is very important since cytokines are the key factors in forming an effective immune response.