7. Matvyeyeva S.L. *Influence of functional state of thyroid on the indexes of the immunity of tuberculosis patients* Tuberculosis, lung diseases, HIV infection, 2016; 25(2): 40-3.
8. Stuss M., Michalska-Kasiczok M., Sewerynek E. *The role of selenium in thyroid gland pathophysiology* Endokrinologia Polska, 2017; 68(4): 440-46.
9. Stagi S, Azzari C., Bindi G. et al. *Undetectable serum IgA and low IgM concentrations in children with congenital hypothyroidism* Clin. Immunol, 2005; 116: 94-8.
10. Tomer Y., Menconi F. *Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection* Thyroid, 2009; 19: 99-102.
11. Van Zuuren E.J., Albusta A.Y., Fedorowicz Z., Carter B., Pijl H. *Selenium supplementation for hashimoto's thyroiditis: Summary of a cochrane systematic review* Eur. Thyroid J. 2014;3:25–31.

CZU: 612.014:616.24-002.5+578.834.1COVID-19
<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.13>

PARTICULARITĂȚI ALE REACTIVITĂȚII IMUNOLOGICE, PRODUCERII DE OXID NITRIC ȘI A METABOLIȚILOR LUI LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ÎN ASOCIERE CU INFECȚIA COVID-19

Serghei GHINDA¹, dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
 Elena TUDOR¹, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM, Tatiana OSIPOV²,
 Valentina CHIROȘCA¹, dr. în șt. biol., conf. cercet., Valeriana PANTEA²,
 Zinaida CIOBANU¹, Galina CRIVENCO¹, dr. în șt. med., conf. cercet.,
 Valentin GUDUMAC², dr. hab. în șt. med., prof. univ.

¹ISMP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova,

²IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: ginda-sergei@mail.ru

Rezumat

Studiul a inclus 24 de pacienți, care au constituit lotul de bază – 12 pacienți cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19 și lotul de control – 12 pacienți cu tuberculoză pulmonară. S-a studiat formula leucocitară, conținutul de limfocite CD3, CD4, CD8, conținutul de $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total și metabolizii săi. Rezultatele obținute au demonstrat, că la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu COVID-19 se determină o scădere pronunțată a limfocitelor și o deplasare nesemnificativă a formulei leucocitare spre stânga, Conținutul limfocitelor scad datorită limfocitelor CD3 și subpopulației acestora de limfocite CD4 (helper). Indicele de imunoreglare CD4/CD8 demonstrează stimularea reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară și depresie a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu infecția COVID-19 și o suprimare pronunțată a producției conținutului de $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total – și metabolizii săi (NO_2^- și NO_3^-).

Cuvinte-cheie: tuberculoză pulmonară, COVID-19, imunologie, biochimie.

Summary. Particularities of immunological reactivity, nitric oxide and its metabolites production in patients with pulmonary tuberculosis in association with COVID-19 infection

The study included 24 patients, which formed the baseline group – 12 patients with pulmonary tuberculosis in combination with COVID-19 infection and the control group – 12 patients with pulmonary tuberculosis. There were studied the leukocyte formula, the content of CD3, CD4, CD8 lymphocytes, the content of $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total and its metabolites. The obtained results showed that in patients with pulmonary tuberculosis and COVID-19 there is a pronounced decrease of lymphocytes and an unexpressed shift of the leukocyte formula to the left. The lymphocyte content decreases due to CD3 lymphocytes and their subpopulation of CD4 (helper) lymphocytes. The CD4/CD8 immunoregulatory index demonstrates a stimulation of immunological reactivity in patients with pulmonary tuberculosis and depression of immunological reactivity in patients with pulmonary tuberculosis in combination with COVID-19 infection and a pronounced suppression of the production content of $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total and its metabolites (NO_2^- and NO_3^-).

Key-words: pulmonary tuberculosis, COVID-19, immunology, biochemistry.

Резюме. Особенности иммунологической реактивности, продукции оксида азота и его метаболитов у больных с туберкулезом легких в сочетании с COVID-19

В исследование включены 24 больных, которые составили основную группу – 12 пациентов с туберкулезом легких в сочетании с COVID-19 и контрольную группу – 12 пациентов с туберкулезом легких. У больных определяли лейкоформулу, содержание CD3, CD4, CD8 лимфоцитов, состояние реакций адаптации и содержание суммарного $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ и его метаболитов. Проведенное исследование показало, что у больных с туберкулезом легких в сочетании с COVID-19 характерно выраженное снижение лимфоцитов и не выраженный сдвиг лейкоформулы влево. Содержание лимфоцитов снижается за счет фракции CD3 лимфоцитов и ее субпопуляции CD4 лимфоцитов (хелперов). Иммунорегуляционный индекс CD4/CD8 показывает наличие у больных туберкулезом легких стимуляции, а у больных с сочетанием туберкулеза легких и COVID-19 депрессии иммунологической реактивности и выраженное подавление продукции суммарного содержания $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ и его метаболитов (NO_2^- и NO_3^-).

Ключевые слова: туберкулез легких, COVID-19, иммунология, биохимия.

Introducere. Oxidul nitric (NO) este un participant universal la procesele de reglare din celulă. Rolul NO este foarte divers – de la un modulator endogen al funcției respiratorii la un mediator pro-inflamator și imunomodulator în diferite condiții fiziologice. NO influențează starea hemodinamicii centrale și a microcirculației, starea permeabilității vasculare și determină, în mare măsură, gradul de protecție antiagregantă plachetară, are efect antimicrobian și vasodilatator [13, 1, 10].

Datele din literatura de specialitate privind includerea concentrației plasmatice de NO într-o serie de manifestări caracteristice ale răspunsului inflamator sistemic în condiții patologice ale genezei infecțioase, în special, tuberculoza pulmonară, sunt contradictorii [13]. Deoarece oxidul nitric modulează direct sau indirect răspunsul inflamator și joacă, de asemenea, un rol important în percepția durerii, există un interes tot mai mare în determinarea rolului NO în patogeniza inflamației cronice [12, 14, 9].

Deficitul de NO favorizează multiplicarea agenților patogeni atât în țesuturi, cât și intracelular, ceea ce este însoțit de o agravare a procesului infecțios și poate contribui la cronicizarea acestuia. În același timp, supragenerarea NO în macro- și microfage poate provoca apoptoză și necroză atât a celulelor producătoare de NO în sine, cât și a celulelor din jur. Cu stimularea și supraproducția de NO, se realizează efectul său proinflamator și crește permeabilitatea vasculară. Conform rezultatelor unui studiu, tuberculoza pulmonară rezistentă la medicamente a fost însoțită de afectări multidirecționale ale producției de NO de către celulele mononucleare din sângele periferic în diferite forme clinice [13].

Oxidul nitric la pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă și fibro-cavitară au corelat cu markerii clasici ai răspunsului inflamator sistemic, ceea ce ne permite să considerăm oxidul nitric ca parte integrantă a răspunsului inflamator cu o posibilă evaluare în dinamică a prognosticului cursului leziunilor specific

[12]. Alți autori [12, 15] în analiza corelației nu au stabilit o relație între nivelul metaboliților NO fie cu indicatorii testului general de sânge, fie cu markerii biochimici ai sindromului de răspuns inflamator sistemic, deși scade evident pe măsură ce se agravează evoluția bolii.

Afectarea pulmonară este principala cauză atât a severității evoluției bolii, cât și a deceselor prin infecția COVID-19 [7, 8]. Astfel, în legătură cu răspândirea continuă a pandemiei cauzată de virusul SARS-CoV-2, studierea particularităților reactivității imunologice și a producției de oxid nitric și a metaboliților oxidului nitric are o mare importanță.

Obiectiv. Studiarea particularităților reactivității imunologice și a conținutului de $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total și metaboliților săi (NO_2^- și NO_3^-) la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19.

Materiale și metode. În studiu au fost incluși 24 de pacienți, dintre care, lotul de bază – 12 pacienți cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19 și lotul de control – 12 pacienți cu tuberculoză pulmonară. Selecția cazurilor a fost efectuată prin metoda perechilor. Pentru controlul de laborator au fost examinate persoane sănătoase. Limfocitele CD3, CD4, CD8 s-au determinat după metoda Flow Cytometrie (Partec PAS I). Conținutul de $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total și metaboliții săi (NO_2^- , NO_3^-) s-a determinat după metoda descrisă de Giustarini D. și colab., (2008), modificată de către Gudumac V. [2, 3].

Datele obținute au fost procesate utilizând programul Statistica (testul „t” Student, variația alternativă ș.a.).

Rezultate și discuții. În fiecare dintre loturile studiate au fost câte 4 femei și câte 8 bărbați, dintre care, 10 pacienți diagnosticați cu tuberculoză pulmonară infiltrativă și doi pacienți cu tuberculoză pulmonară diseminată în fiecare lot. Vârsta medie a pacienților cu tuberculoză a fost de $40,3 \pm 3,33$ ani, și la pacienții cu de tuberculoză în asociere cu infecția COVID-19 – $39,2 \pm 3,68$ ani.

Tabelul 1

Indicatorii formulei leucocitare la examinați

Variabilă	Sănătoși (n-100)	TB (n-12)	TB-COVID-19 (n-12)
Leucocite ($\times 10^9/l$)	6,0 $\pm$ 0,23	8,0 $\pm$ 0,68□	8,8 $\pm$ 1,07□
N.segmentate (%)	65,3 $\pm$ 0,33	57,5 $\pm$ 3,12□	66,2 $\pm$ 3,68
N.nesegmentate (%)	1,8 $\pm$ 0,11	0,57 $\pm$ 0,21□	3,21 $\pm$ 1,13●
Eozinofile (%)	1,8 $\pm$ 0,10	4,1 $\pm$ 0,93□	2,4 $\pm$ 0,91
Limfocite (%)	25,6 $\pm$ 0,39	28,3 $\pm$ 2,01●	19,9 $\pm$ 2,79□
Monocite (%)	5,4 $\pm$ 0,23	9,3 $\pm$ 1,24□	7,8 $\pm$ 1,51

□ – diferență semnificativă între sănătoși și bolnavi

● – diferență semnificativă între loturile de bolnavi

Conținutul de leucocite în ambele loturi de pacienți a fost semnificativ mai mare decât la persoanele sănătoase ($p < 0,05$ în ambele loturi) (tab.1). Nivelul de neutrofile segmentate a fost semnificativ mai scăzut la pacienții cu tuberculoză pulmonară față de persoanele sănătoase ($p < 0,05$). Nivelul de neutrofile nesegmentate, de asemenea a fost semnificativ mai scăzut la pacienții cu tuberculoză în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$) și semnificativ mai scăzut comparativ cu pacienții cu tuberculoză în asociere cu infecția COVID-19 ($p < 0,05$). Conținutul de eozinofile la pacienții cu tuberculoză a fost mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$). Nivelul de limfocite la pacienții cu co-infecția TB/COVID-19 a fost semnificativ mai scăzut în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,05$) și semnificativ mai scăzut comparativ cu pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p < 0,05$). Conținutul de monocite la pacienții cu tuberculoză pulmonară a fost semnificativ mai înalt comparativ cu persoanele sănătoase ($p < 0,01$). Astfel, pentru co-infecția TB/COVID-19 este caracteristică o scădere pronunțată a nivelului de limfocite și o deplasare nesemnificativă a formulei leucocitare spre stânga.

Datele obținute sunt confirmate de datele autorilor Liu Y, 2020, Shi Y, 2020, care consideră că manifestarea cheie a activării imunității înnăscute în infecția COVID-19 este creșterea numărului total de neutrofile, iar limfocitopenia este caracteristic pentru

forma severă de evoluție a infecției COVID-19 [5, 6].

Conținutul limfocitelor CD3 la pacienții cu tuberculoză pulmonară nu s-a diferențiat față de persoanele sănătoase, la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu infecția COVID-19 conținutul limfocitelor CD3 este semnificativ scăzut în comparație cu cei sănătoși ($p < 0,001$) și în comparație cu pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p < 0,001$) (tab. 2). Conținutul de limfocite CD4 (helper) la pacienții cu tuberculoză pulmonară este nesemnificativ mai înalt în comparație cu persoanele sănătoase. Conținutul de limfocite CD4 (helper) la pacienții cu tuberculoză asociată cu infecția COVID-19 a fost semnificativ mai scăzut ($p < 0,01$) decât la persoanele sănătoase și pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p < 0,01$). Conținutul de limfocite CD8 (supresoare) la pacienții cu tuberculoză a fost mai scăzut în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$), iar conținutul de limfocite CD8 (supresoare) la pacienții cu tuberculoză în asociere cu infecția COVID-19 a fost semnificativ mai înalt ($p < 0,001$) decât la cei sănătoși și semnificativ mai înalt comparativ cu pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p < 0,001$). Indicele imunoreglator CD4/CD8 la pacienții cu tuberculoză pulmonară crește semnificativ ($p < 0,05$) spre stimularea reactivității imunologice, iar la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19 scade semnificativ, comparativ cu pacienții cu tuberculoză pulmonară, spre depresie a reactivității imunologice ($p < 0,05$). Astfel, conținutul de limfo-

Tabelul 2.

Conținutul limfocitelor CD3, CD4, CD8 și raportul CD4/CD8 la examinați

Variabilă	Sănătoși (n-100)	TB (n-12)	TB+C-19 (n-12)
CD3 (%)	67,4 $\pm$ 0,53	68,7 $\pm$ 2,66●	48,4 $\pm$ 3,17□
CD4 (%)	38,3 $\pm$ 0,59	44,3 $\pm$ 3,04●	30,7 $\pm$ 2,19□
CD8 (%)	29,6 $\pm$ 0,75	20,0 $\pm$ 1,76●	31,2 $\pm$ 2,34□
CD4/CD8 (u.c.)	1,32 $\pm$ 0,038	2,57 $\pm$ 0,038	1,10 $\pm$ 0,140

□ – diferență semnificativă între sănătoși și bolnavi

● – diferență semnificativă între loturile de bolnavi

Tabelul 3

Producția de oxid de azot și metabolizii săi la examinații

	Sănătoși (n-19)	TB (n-11)	TB+C-19 (n-12)
$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total ($\mu\text{M/L}$)	79,2 $\pm$ 4,04	74,2 $\pm$ 3,93●	56,6 $\pm$ 3,40□
NO_2^- ($\mu\text{M/L}$)	58,4 $\pm$ 2,24	57,5 $\pm$ 1,90●	45,1 $\pm$ 3,19□
NO_3^- ($\mu\text{M/L}$)	18,0 $\pm$ 2,47	17,6 $\pm$ 2,81●	11,5 $\pm$ 1,00□
Raport $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ (un. conv.)	4,2 $\pm$ 0,55	3,9 $\pm$ 0,52	4,3 $\pm$ 0,59

□ – diferență semnificativă între sănătoși și bolnavi

● – diferență semnificativă între loturile de bolnavi

cite este redus datorită fracției de limfocite CD3 și a subpopulației sale de limfocite CD4 (helper). Indicele imunoreglator CD4/CD8 demonstrează prezența stimulării reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară și depresia reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19.

Datele obținute coincid cu datele din literatură, care relatează că dezvoltarea unei infecții asociate cu virusul SARS-CoV-2 este însoțită de o activare excesivă a imunității celulare, dovadă fiind o creștere bruscă a nivelului de reprezentativitate a celulelor, HLA-DR și CD38, pe fonul unei scăderi semnificative a populației de celule CD4+ din sângele periferic al pacienților [4].

În rezultatul studierii producției de oxid nitric și metabolizii săi (tab.3) la pacienții examinați s-a determinat că conținutul de $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total la pacienții cu tuberculoză pulmonară a fost nesemnificativ mai scăzut în comparație cu persoanele sănătoase, și la pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19 s-a observat o scădere pronunțată a nivelului de oxidului nitric ($p < 0,001$) în comparație cu persoanele sănătoase, și pacienții cu tuberculoză pulmonară ($p < 0,05$). Datele din literatură, de asemenea, constată o scădere a producției de $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total în sânge la pacienții cu tuberculoză pulmonară infiltrativă –

81,00 $\pm$ 8,73 $\mu\text{M/L}$, în comparație cu persoanele sănătoase – 90,8 $\pm$ 22,1 $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,02$). Modificările metabolizilor oxidului nitric (NO_2^- și NO_3^-) s-au modificat cu aceeași regularitate ca și conținutul de $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total [12].

Kaminskaya G.O. și al., (2012), de asemenea, au remarcat, la pacienții cu tuberculoză pulmonară nivel de NO scăzut, însă o scădere semnificativă s-a determinat la pacienții cu formă cronică a tuberculozei pulmonare (48,2 $\pm$ 1, 3 $\mu\text{M/L}$ față de limitele normei 52,2 $\pm$ 1,5 $\mu\text{M/L}$ ($p < 0,05$)) [15].

Concluzie

La pacienții cu tuberculoză pulmonară în asociere cu infecția COVID-19 s-a determinat o scădere pronunțată a nivelului de limfocite și deplasare nesemnificativă a formulei leucocitare spre stângă. Conținutul de limfocite scade datorită fracției de limfocite CD3 și a subpopulației sale de limfocite CD4 (helper). Indicele imunoreglator CD4/CD8 demonstrează prezența stimulării reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară și depresie a reactivității imunologice la pacienții cu tuberculoză pulmonară asociată cu infecția COVID-19 și supresie pronunțată a producției de $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ total și a metabolizilor săi (NO_2^- și NO_3^-).

Publicație realizată în cadrul Ofertei de soluții, proiectul cu cifrul 20.70086.17/COV.

Bibliografie

1. Butov D. O., Kuzhko M. M., Kalmykova I. M. et al. *Changes in nitric oxide synthase and nitrite and nitrate serum levels in patients with or without MDR-TB undergoing the intensive phase of anti-tuberculosis therapy*. Int. J. Mycobacteriol. 2014, № 3, p. 139-143.
2. Daniela Giustarini, Ranieri Rossi, Aldo Milzani, and Isabella Dalle-Donne. *Nitrite and Nitrate Measurement by Griess Reagent in Human Plasma: Evaluation of Interferences and Standardization*. Methods in Enzymology, Volume 440 # 2008 Elsevier Inc. ISSN 0076-6879, DOI: 10.1016/S0076-6879(07)00823-3.
3. Gudumac V. *Investigații biochimice*. Elaborare metodică. Elena-VI, editor. Chișinău; 2010.
4. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. *Molecular*

immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Journal of Pharmaceutical Analysis. 2020 Mar 5. doi:10.1016/j.jpah.2020.03.001.

5. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. *Clinical and biochemical indexes from 2019-n CoV infected patients linked to viral loads and lung injury*. Sci China Life Sci. 2020;63(3):364–374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.

6. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. *COVID-19 infection: the perspectives on immune responses*. Cell Death Differ. 2020;10.1038/s41418-020-0530-3. doi:10.1038/s41418-020-0530-3.

7. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory dis-*

tress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

8. Абатуров О.С., Агафонова О.О., Кривуша О.Л., Нікуліна А.О. *Патогенез COVID-19. Здоров'я дитини*, 2020;15(2):133-144. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.200598

9. Абдуллаев Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г. *Сдвиги в системе гемостаза – компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе легких*. *Врач*. 2012, № 2, с. 24-28.

10. Афанасьева А. Н., Одинцова И. Н., Удут В. В. *Синдромы эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия*. *Анестезиол. и реаниматол.* 2007, № 4, с. 67-71.

11. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. *Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению*. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(1):6–20. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>

12. Дьякова М.Е., Алексеева Н.П., Эсмедляева Д.С., Перова Т.Л., Петрищев Н.Н., Яблонский П.К. *Оксид азота – биохимический маркер патогенеза туберкулезного процесса*. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(2):45-50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-2-45-50>

13. Земляная Н. А. *Клинико-иммунологические особенности туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью*. Автореф. дисс. на соискание ученой степени к. м. н., Томск, 2007, 24 с.

14. Каминская Г. О., Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г. *Оценка функционального состояния сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких по результатам биохимического исследования*. *Туб. и болезни легких*. 2013, № 2, с. 42-47.

15. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. *Особенности метаболической активности сосудистого эндотелия у больных туберкулезом легких*. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук*. Том 67, № 11 (2012), с. 29-33.

UDC: 575:616.24–002.5(624)

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.14>

NATURAL RESISTANCE-ASSOCIATED MACROPHAGE PROTEIN-1 GENE POLYMORPHISMS AND GENETIC SUSCEPTIBILITY TO PULMONARY TUBERCULOSIS IN SUDANESE PATIENTS

Hamdan Zaki HAMDAN¹, MBBS, associate professor,
Yousif Omer ELGAILI^{1,2}, MD, FCCP, associate professor,
Waleed Abd Alrazig DOSOGI³, MBBS, MSC, associate professor

¹Al-neelain University, Khartoum, Sudan,

²Al-shaab teaching Hospital, Khartoum, Sudan,

³University of Kassala, Kassala, Sudan

e-mail: Omerlhgl@gmail.com

Summary

Genetic susceptibility to tuberculosis has been investigated worldwide, however a few studies conducted in Sudanese patients. Polymorphisms in *NRAMP1* have shown an important association with susceptibility to tuberculosis and progression to active disease. However, whether there is an association of these polymorphisms with pulmonary tuberculosis among Sudanese patients is not investigated yet. The aim of this study was to determine the association of *NRAMP1* polymorphisms with development of pulmonary tuberculosis in Sudanese subjects with pulmonary tuberculosis. A case–controls study (100 in each arm) was conducted at Al-Shaab Teaching Hospital in Khartoum, Sudan during the period of March through September 2017. Genotyping for *NRAMP1* (rs3731865) *INTR4* and (rs17235409) *D543N* was done by polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR–RFLP). There was no significant difference in the mean $\pm$ SD of the age and body mass index (BMI) between the cases (tuberculosis) and the controls [37.7 ± 4.1 vs. 35.9 ± 3.9 years; $P=0.702$] and [24.6 ± 1.9 vs. 24.7 ± 2.1 ; $P=0.444$], respectively. None of the genotype frequencies investigated in the two polymorphisms were associated with the development of pulmonary tuberculosis. There was a significant association with the development of tuberculosis with illiteracy $P<0.001$. Gene polymorphisms of *NRAMP1* (rs3731865) *INTR4* and (rs17235409) *D543N* were not associated with pulmonary tuberculosis development in this setting. Further study is needed with larger sample size and different design and settings. Increase public awareness about tuberculosis infections and specially in those who are illiterate.

Key-words: genetic susceptibility, tuberculosis, *NRAMP1* polymorphisms.