



Рязанский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. акад. И.П. Павлова

# Генетические аспекты артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа

И.И. Дубинина, д.м.н., проф., С.В. Берстнева, к.м.н.

Адрес для переписки: Инесса Ивановна Дубинина, inessadubinina@mail.ru

Для цитирования: Дубинина И.И., Берстнева С.В. Генетические аспекты артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа // Эффективная фармакотерапия. 2019. Т. 15. № 31. С. 12–16.

DOI 10.33978/2307-3586-2019-15-31-12-16

**Цель работы:** изучить распределение частот аллелей и генотипов, а также связь полиморфных маркеров T-786C гена eNOS3 и Lys198Asp гена EDN1 с развитием артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Материал и методы.** Обследовано 82 больных СД 2 типа с АГ второй и третьей степени. Оценены углеводный и липидный обмен, уровень эндотелина 1 (Э-1), альбуминурия (АУ) в утренней порции мочи. Идентификацию полиморфных маркеров T-786C гена eNOS3 и Lys198Asp гена EDN1 осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции. Суточное мониторирование артериального давления проводилось с использованием аппарата «Валента». Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали по методу D. Celermajer.

**Результаты.** При оценке лабораторных показателей у больных СД 2 типа и АГ выявлено превышение целевых значений углеводного и липидного обмена, уровня Э-1. При анализе распределения частот аллелей и генотипов гена eNOS3 в исследуемой группе и группе контроля соотношение патологических генотипов CC составило 39,0 и 0,0% ( $p < 0,05$ ), гетерозигот TC – 61,0 и 100,0% ( $p < 0,05$ ). Аллель T выявлен в 61,1 и 100,0% случаев соответственно ( $p < 0,05$ ). ЭЗВД Δd у пациентов с генотипом CC составила  $14,6 \pm 0,9\%$ , с генотипом TC –  $19,5 \pm 1,1\%$  ( $p = 0,009$ ). Различий в распределении частот генотипов и аллелей Lys198Asp гена EDN1 у больных СД 2 типа с АГ и здоровых лиц не обнаружено. Однако у носителей генотипа AspAsp отмечено достоверное повышение Э-1, корреляция Э-1 с показателем АУ и выраженное нарушение суточного ритма артериального давления.

**Вывод.** Носительство генотипа CC полиморфизма T-786C гена eNOS3 ассоциировано с развитием артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, синтаза оксида азота, эндотелин 1, ген, полиморфизм

Одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета (СД) признана артериальная гипертензия (АГ). Частота ее встречаемости при СД в два раза превышает общепопуляционные значения, составляя 10–30% при СД 1 типа и 60–80% при СД 2 типа, при наличии ожирения – до 93% и до 40% у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [1]. При сочетании СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта увеличивается в два – четыре раза, уремии и гангрены нижних конечностей – в 20 раз [2].

Артериальная гипертензия – многофакторное, полигенное заболевание. В настоящее время известно, что АГ на 30–50% обусловлена генетическими факторами. При этом большую роль играет аллельный полиморфизм генов, кодирующих факторы и функцию эндотелия.

В настоящее время исследователи все больше внимания уделяют роли эндотелиальных клеток в развитии органной патологии, в том числе АГ, а также в формировании диабетических микро- и макроангиопатий.

Многие авторы рассматривают дисфункцию эндотелия в качестве одного из основных механизмов развития АГ и ее осложнений.



С одной стороны, эндотелиальные клетки представляют мишень для гемодинамических факторов циркулирующей крови, с другой – сама АГ является фактором патологического воздействия на эндотелий сосудов: высокое гидравлическое давление механически повреждает клетки эндотелия и нарушает его синтетическую и сосудодвигательную функции [3].

Среди факторов, продуцируемых эндотелием и участвующих в регуляции артериального давления (АД), одним из важнейших считается оксид азота (NO). В физиологических условиях NO обладает вазодилатирующим эффектом. Кроме того, он способен модулировать высвобождение других вазоактивных медиаторов, ингибировать пролиферацию гладкомышечных клеток, адгезию лейкоцитов, агрегацию тромбоцитов и макрофагов, продукцию эндотелина, подавлять экспрессию провоспалительных генов [4].

Образование NO в организме происходит из L-аргинина под воздействием синтазы оксида азота (NO-синтазы). Из трех известных форм данного фермента при изучении АГ и дисфункции эндотелия интерес представляет эндотелиальная NO-синтаза (eNOS3). Ген eNOS3 состоит из 26 экзонов, расположен на длинном плече 7-й хромосомы (7q36.1) [5]. В настоящее время наиболее изучены три варианта полиморфизма гена: G894T, 4b/a и T-786C.

Полиморфный участок T-786C расположен в промоторной области гена в положении 786 от участка инициации транскрипции и представляет собой однонуклеотидный полиморфизм ТС. Установлено, что наличие аллеля С в положении 786 приводит к снижению промоторной активности гена и уровня eNOS3, что обуславливает недостаточность синтеза и высвобождения NO [6]. Установлено, что полиморфизм С-786Т ассоциируется с коронарным вазоспазмом и ИМ в японской и украинской популяциях, сердечной недостаточностью у аф-

роамериканцев и риском развития АГ у европейцев [7]. Наличие аллеля С и генотипа СС рассматривается как независимый фактор риска развития ИБС, ИМ в европейской [8, 9] и других популяциях [10, 11].

В развитии АГ и сосудистых осложнений СД имеет значение не только снижение вазодилатации, но и активация вазоконстрикции. Одним из самых мощных вазоконстрикторных факторов, продуцируемых эндотелием, признан пептид семейства эндотелинов эндотелин 1 (Э-1). Он комплексируется с эндотелиновым рецептором А на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, что при активации G-белков и фосфолипазы С приводит к повышению в них концентрации кальция и развитию вазоконстрикции. Описаны также провоспалительные, митогенные, проатеросклеротические эффекты Э-1. Повышенный уровень Э-1 обнаружен у больных АГ, ИБС, ИМ, СД [12, 13]. В работах отечественных исследователей отмечена корреляция уровня Э-1 с тяжестью АГ и диабетической нефропатии [14].

Анализ литературы свидетельствует, что однонуклеотидный полиморфизм гена Э-1 (EDN1), локализованного на хромосоме 6p24-23, заключающийся в замене лизина (Lys) на аспарагин (Asn) в положении 198, приводит к повышению плазменного уровня Э-1. Наиболее высокая концентрация Э-1 характерна для носителей аллеля Asn, достоверно более низкая – для лиц с генотипом LysLys [7]. Доказана также ассоциация полиморфизма гена EDN1 с развитием АГ, хронической болезни почек [15] и диабетической ретинопатии [16] у больных СД, а также хронической сердечной недостаточности [17–19] и венозной недостаточности нижних конечностей [20].

В то же время необходимо отметить, что данные о влиянии генетических факторов на развитие АГ разных исследователей противоречивы. Это объясняется, с одной стороны, полигенностью

и многофакторностью патогенетических механизмов АГ, с другой стороны, популяционными различиями. Степень ассоциации одинаковых генетических маркеров в разных популяциях может значительно различаться, следовательно, необходимы дальнейшие исследования в этой области.

*Цель* настоящего исследования – выявить распределение частот аллелей и генотипов и ассоциацию полиморфных маркеров T-786C гена eNOS3 и Lys198Asn гена EDN1 у больных сахарным диабетом 2 типа с артериальной гипертензией.

### Материал и методы

Обследовано 82 больных СД 2 типа с АГ второй и третьей степени. Средний возраст –  $58,9 \pm 1,6$  года, длительность СД –  $11,8 \pm 1,2$  года, индекс массы тела –  $31,4 \pm 0,9$  кг/м<sup>2</sup>. Все пациенты получали диетотерапию, сахароснижающие и антигипертензивные препараты.

При генотипировании группу контроля составили 12 человек без нарушений углеводного обмена и АГ. Группы исследования и контроля были сопоставимы по возрасту.

Перед проведением обследования все больные подписали информированное согласие. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «РязГМУ» Минздрава России.

Проведено общеклиническое и антропометрическое обследование, а также исследование углеводного и липидного обмена. Концентрацию Э-1 в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (Biomedica Gruppe, Австрия). Идентификацию полиморфных маркеров T-786C гена eNOS3 и Lys198Asn гена EDN1 проводили методом полимеразной цепной реакции. Геномную ДНК выделяли из цельной крови пациентов с применением стандартных наборов праймеров (НПФ «Литех», Россия). Визуализация продуктов амплификации выполнялась с помощью электрофореза в 3%-ном агарозном геле с добавлением бромистого этидия в ультрафиолетовом свете.

эндокринология

Исследование альбуминурии (АУ) в разовой (утренней) порции мочи проводили на аппарате NусоCard (Норвегия). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по уровню креатинина по формуле СКD-EPI (СКD-EPI-creat).

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось по стандартной методике с помощью аппарата «Валента» (Россия). Эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали с помощью манжеточной пробы при дуплексном сканировании плечевой артерии по методике D. Celermajer и соавт. (1992) на ультразвуковом сканере LOGIQbookXP (Китай).

Для статистической обработки данных использовали программу

STATISTICA 6.0. Нормальность распределения проверяли по критерию Колмогорова – Смирнова. Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . Коэффициент корреляции  $r$  рассчитывали методом Спирмена. Относительный риск заболевания у носителей определенного аллеля и генотипа определяли как показатель отношения шансов (Odds Ratio – OR), значение которого рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора программы «Медицинская статистика» (<http://medstatistic.ru/calculators.html>). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Показатели углеводного обмена у больных СД 2 типа и АГ: уровень глюкозы крови натощак –

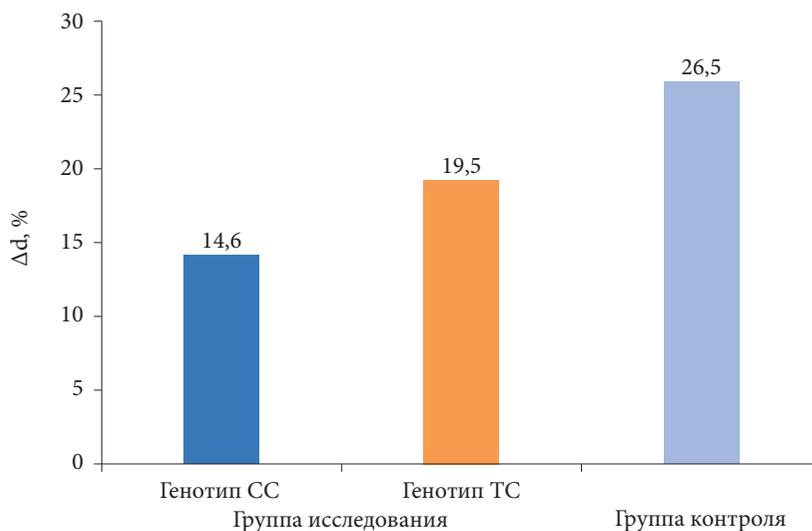
$7,8 \pm 0,4$  ммоль/л, постпрандиальная гликемия –  $9,7 \pm 0,3$  ммоль/л, гликированный гемоглобин –  $8,1 \pm 0,3\%$ . В липидном спектре выявлено превышение целевых значений общего холестерина –  $5,9 \pm 0,3$  ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности –  $3,4 \pm 0,2$  ммоль/л, триглицеридов –  $2,9 \pm 0,2$  ммоль/л. Уровень Э-1 –  $1,76 \pm 0,09$  фмоль/мл (референсные значения менее 0,26 фмоль/мл), СКФ (по формуле СКD-EPI-creat, 2009) –  $71,8 \pm 3,4$  мл/мин, АУ – 18,6 мг/л. У 19,5% больных последний показатель был более 20 мг/л. Диабетическая ретинопатия первой и второй стадии диагностирована у 21,9% пациентов, диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии – у 19,5%, макроангиопатии (ИБС, цереброваскулярная болезнь, атеросклероз артерий нижних конечностей) – у 30,5% больных.

Согласно данным литературы, в европейской популяции частота встречаемости генотипов ТТ, ТС и СС в положении 786 гена eNOS3 варьируется – от 30 до 40%, от 41 до 52% и от 14 до 18% соответственно [10]. Согласно результатам нашего исследования, соотношение патологического генотипа СС в группах исследования и контроля составило 39,0 и 0% ( $p < 0,05$ ), гетерозигот ТС – 61,0 и 100,0% соответственно ( $p < 0,05$ ). Аллель Т выявлен у 61,1 и 100,0% ( $p < 0,05$ ), аллель С – у 100,0 и 100,0% ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Полученные данные позволяют сделать вывод об участии генотипа СС полиморфизма Т-786С гена eNOS3 в развитии АГ у пациентов с СД 2 типа.

При оценке ЭЗВД с проведением манжеточной пробы с реактивной гиперемией в группе исследования прирост диаметра плечевой артерии ( $\Delta d$ ) у пациентов с генотипом СС составил  $14,6 \pm 0,9\%$ , с генотипом ТС –  $19,5 \pm 1,1\%$  ( $p = 0,009$ ), что достоверно отличалось от группы контроля ( $p_1 = 0,002$  и  $p_2 = 0,0234$ ) (рисунок). Значения  $\Delta d$  коррелировали с уровнем АУ ( $r = -0,56$ ,  $p = 0,0326$ ).

Таблица 1. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена eNOS3 в группах исследования и контроля, %

Аллель/генотип	Частота встречаемости		t	p	OR	
	группа исследования	группа контроля			абс.	95% ДИ
Аллель Т	61,00 ± 5,39	100,0	7,24	< 0,05	-	-
Аллель С	100,0	100,0	-	> 0,05	-	-
Генотип ТТ	0,0	0,0	-	> 0,05	-	-
Генотип ТС	61,00 ± 5,39	100,0	7,24	< 0,05	-	-
Генотип СС	39,00 ± 5,39	0,0	7,24	< 0,05	-	-



Показатель ЭЗВД у пациентов с СД 2 типа и АГ с полиморфизмом Т-786С гена eNOS3

эндокринология



При анализе распределения частоты генотипов и аллелей гена EDN1 у пациентов с СД 2 типа и АГ носительство мутантного аллеля Asn в гомозиготном состоянии (AsnAsn) составило 40,2%, в гетерозиготном (AsnLys) – 59,8%, генотип LysLys – 0%, аллель Lys – 59,8%, что достоверно не отличалось от группы контроля (табл. 2). Однако уровень Э-1 был в два раза выше у носителей аллеля Asn в гомозиготном состоянии, чем у носителей аллеля Asn в гетерозиготном состоянии –  $2,03 \pm 0,16$  против  $1,36 \pm 0,07$  фмоль/мл ( $p = 0,00025$ ).

В ряде опубликованных исследований у больных СД 1 и 2 типов отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнем Э-1, альбуминурией и протеинурией, отрицательная – между уровнем Э-1 и СКФ [21, 22].

В нашем исследовании показатель Э-1 достоверно коррелировал с уровнем АУ ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,0477$ ). Корреляция с СКФ не зафиксирована.

При анализе результатов СМАД у пациентов с СД 2 типа и АГ индекс времени диастолического АД (ДАД) значительно превышал норму. Так, ДАД<sub>день</sub> –  $73,9 \pm 7,3\%$ , ДАД<sub>ночь</sub> –  $87,3 \pm 7,1\%$ , ДАД<sub>сут</sub> –  $75,1 \pm 7,0\%$ . Отмечено также нарушение циркадного ритма АД в виде недостаточного снижения ДАД в ночные часы (профиль non-dipper – у 52,4%, night-picker – у 25,6%).

Таблица 2. Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена EDN1 в группах исследования и контроля, %

Аллель/генотип	Частота встречаемости		t	p	OR	
	группа исследования	группа контроля			абс.	95% ДИ
Аллель Lys	$59,8 \pm 5,4$	$66,7 \pm 14,2$	0,45	$> 0,05$	0,743	0,417–1,322
Аллель Asn	100,0	100,0	-	$> 0,05$	-	-
Генотип LysLys	0,0	0,0	-	$> 0,05$	-	-
Генотип AsnLys	$59,8 \pm 5,4$	$66,7 \pm 14,2$	0,45	$> 0,05$	0,743	0,417–1,322
Генотип AsnAsn	$40,2 \pm 5,4$	$33,3 \pm 14,2$	0,45	$> 0,05$	1,347	0,756–2,397

У пациентов с генотипом CC полиморфизма T-786C гена eNOS3 наблюдалось достоверное преобладание профиля non-dipper по сравнению с носителями генотипа TC –  $62,5 \pm 8,5$  и  $38,0 \pm 6,8\%$  соответственно ( $p = 0,0271$ ), а также тенденция к повышению вариабельности систолического и диастолического АД в дневное и ночное время. Индекс времени ДАД<sub>сут</sub> (гипер) был достоверно выше у носителей генотипа AsnAsn полиморфизма T-786C гена EDN1, чем у носителей генотипа AsnLys, –  $89,8 \pm 7,2$  и  $64,3 \pm 6,1\%$  ( $p = 0,0084$ ).

### Заключение

Результаты настоящего исследования подтвердили связь риска развития и прогрессирования АГ

с генами, кодирующими факторы эндотелия. Носительство генотипа CC полиморфизма T-786C гена eNOS3 ассоциировано с развитием артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2 типа. У носителей генотипа AsnAsn полиморфизма Lys198Asn EDN1 отмечены достоверно более высокий плазменный уровень вазоконстриктора эндотелина 1, положительно коррелирующий с показателями альбуминурии, и выраженное нарушение суточного ритма артериального давления с преобладанием профиля non-dipper. ☼

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература

- Colosia A.D., Palencia R., Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2013. Vol. 6. P. 327–338.
- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и артериальная гипертензия // Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017. С. 298–345.
- Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия // Нефрология. 2009. № 3. С. 24–32.
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М.: МИА, 2017.
- Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизма синтаза оксида азота в формировании коморбидной патологии – бронхальной астмы и гипертонической болезни // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98. № 2. С. 226–232.
- Yoon Y., Song J., Hong S.H., Kim J.Q. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease // Clin. Chem. 2000. Vol. 46. № 10. P. 1626–1630.
- Пахомя Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии // Земский врач. 2014. Т. 24. № 3-4. С. 21–24.
- Ghilardi G., Biondi M.L., DeMonti M. et al. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of the endothelial nitric oxide synthase gene // Clin. Chem. 2002. Vol. 48. № 7. P. 989–993.
- Colombo M.G., Paradossi U., Andreassi M.G. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease // Clin. Chem. 2003. Vol. 49. № 3. P. 389–395.



10. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. и др. Полиморфизм Т-786С промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда // *www.umj.com.ua/article/2233/polimorfizm-t-786c-promotora-gena-endotelialnoj-no-sintazy-svyazs-effektivnostyu-tromboliticheskoj-terapii-u-pacientov-s-ostrym-infarktomiokarda*.
11. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T(-786)--> C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 86. № 6. P. 628–634.
12. Мартынюк Т.В., Чазова Н.Е. Новые возможности в стратегии лечения больных с идиопатической легочной гипертензией: антагонист рецепторов эндотелина бозентан // *Системные гипертензии.* 2008. № 4. С. 3–6.
13. Лебедева М.В., Стахова Т.Ю., Балкарев И.М. и др. Альбинурия, плазменная концентрация эндотелина-1 и атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных артериальной гипертензией // *Клиническая нефрология.* 2009. № 3. С. 57–61.
14. Дедов И.И., Александров А.А., Иванишина Н.С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете 1-го типа: роль дисфункции эндотелия // *Кардиология.* 2005. Т. 45. № 6. С. 35–41.
15. Zanatta C.M., Crispim D., Sortica D.A. et al. Endothelin-1 gene polymorphisms and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2015. Vol. 7. ID 103.
16. Li H., Louey J.W., Choy K.W. et al. EDN1 Lys198Asn is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes // *Mol. Vis.* 2008. Vol. 14. P. 1698–1704.
17. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. et al. Association of endothelin-1 gene variant with hypertension // *Hypertension.* 2003. Vol. 41. № 1. P. 163–167.
18. Manea S.A., Robciuc A., Guja C., Heltianu C. Identification of gene variants in NOS3, ET-1 and RAS that confer risk and protection against microangiopathy in type 2 diabetic obese subjects // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. Vol. 407. № 3. P. 486–490.
19. Treiber F.A., Barbeau P., Harshfield G. et al. Endothelin-1 gene Lys198Asn polymorphism and blood pressure reactivity // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. № 4. P. 494–499.
20. Калинин Р.Е., Грязнов С.В., Никуфоров А.А. и др. Полиморфизм гена синтазы азота и эндотелина-1 при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2015. № 4. С. 97–102.
21. Zeravica R., Ilincic B., Cabarkapa V. et al. Plasma endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus // *Med. Pregl.* 2016. Vol. 69. № 5–6. P. 140–145.
22. Zanatta C.M., Veronese F.V., Loreto Mda S. et al. Endothelin-1 and endothelin a receptor immunoreactivity is increased in patients with diabetic nephropathy // *Ren. Fail.* 2012. Vol. 34. № 3. P. 308–315.

## Genetic Aspects of Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus Type 2

I.I. Dubinina, MD, PhD, Prof., S.V. Berstneva, PhD

*I.P. Pavlov Ryazan State Medical University*

Contact person: Inessa I. Dubinina, inessadubinina@mail.ru

**The Purpose.** To study the frequency distribution of alleles and genotypes and to identify the association of polymorphic markers T-786C eNOS3 gene and Lys198Asp EDN1 gene with hypertension in patients with diabetes mellitus (DM) type 2.

**Material and methods.** 82 patients with DM type 2 and hypertension 2–3 stage were examined. The study of carbohydrate, lipid metabolism, endothelin 1 (E-1) level, morning albuminuria (AU) test were done. Identification of polymorphic markers T-786C eNOS3 gene and Lys198Asp EDN1 gene was done by PCR-based assays. Blood pressure monitoring was performed using the apparatus 'Valenta'. Endothelium-dependent vasodilation (EDD) was assessed by D. Celermajer.

**Results.** The evaluation of laboratory parameters in patients with DM type 2 and hypertension revealed the excess of the target values of carbohydrate, lipid metabolism, increased E-1. When analyzing the frequency distribution of alleles and genotypes of the eNOS3 gene, the ratio of pathological CC genotypes in the group of patients with DM and control was: 39.0% and 0% ( $p < 0.05$ ); heterozygote TC: 61.0% and 100.0% ( $p < 0.05$ ); allele T was identified in 61.1% and 100.0%, respectively ( $p < 0.05$ ). In the evaluation of EDD,  $\Delta d$  in patients with CC genotype was  $14.6 \pm 0.9\%$ , with TC genotype  $19.5 \pm 1.1\%$  ( $p = 0.009$ ). There were no differences in the frequency distribution of genotypes and alleles of the Lys198Asp EDN1 gene in patients with DM type 2 and hypertension and control group. At the same time, carriers of the AsnAsn genotype showed a significant increase of E-1 level, correlation of E-1 with AU and daily rhythm of blood pressure violations.

**Conclusion.** Presence of the CC genotype of the T-786C polymorphism eNOS3 gene is associated with the development of hypertension in patients with diabetes mellitus type 2.

**Key words:** diabetes mellitus, hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide synthase, endothelin 1, gene, polymorphism