DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-03

УДК: 616.379-008.64-06:616.61-008.6]-036-092-07

ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ТУБУЛОІНТЕРСТИЦІЙНОГО СИНДРОМУ ЗА АЛОКСАН-ІНДУКОВАНОГО ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Оленович О. А.

Буковинський державний медичний університет (пл. Театральна, 2, м. Чернівці, Україна, 58002)

Відповідальний за листування:
e-mail: olenovych.olga@bsmu.edu.ua

Статтю отримано 18 грудня 2020 р.; прийнято до друку 25 січня 2021 р.

Анотація. Метою роботи було дослідити патогенетичні аспекти розвитку тубулоінтерстиційного синдрому за алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету. Дослідження проведені на 20 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів, у 10 з яких викликали експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення розчину алоксану в дозі 160 мг/кг маси тіла, 10 щурів увійшли до контрольної групи. Через 25 днів після введення діабетогенної речовини тварин виводили з експерименту. У пробах сечі та плазми крові визначали концентрацію іонів натрію та калію з наступним розрахунком (з урахуванням водного індукованого 2-годинного діурезу та кліренсу ендogenous креатиніну) швидкості клубочкової фільтрації, показників екскреції електролітів, інтенсивності їх фільтрації, абсолютної та відносної реабсорбції, кліренсу, їх проксимального та дистального ниркового транспорту. Вилучені після декапітації щурів нирки розшаровували на 3 частини - кіркову та мозкову речовину, сосочок нирки, у водному екстракті відповідної частини ниркової паренхіми визначали концентрацію іонів натрію та калію, обчислювали сосочково-кірковий, сосочково-мозковий та мозково-кірковий концентраційні іонні градієнти. Статистична обробка отриманих даних здійснювалась із визначенням середньої величини, стандартних відхилень. Для оцінки вірогідності різниці між досліджуваними групами застосовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні за алгоритмами, що реалізовані в комп'ютерній програмі "Statistica for Windows", "Version 8.0". Встановлено достовірне пригнічення сосочково-мозкового та сосочково-кіркового концентраційних градієнтів іонів натрію, а також незначне обмеження мозково-кіркового його градієнта. При цьому достовірно зменшувалися концентраційні градієнти іонів калію. Спостерігалось зменшення натрій-калієвого коефіцієнта в сечі, посилення екскреції калію з сечею та приріст його вмісту в сечі, а також інтенсифікація абсолютного транстубулярного транспорту іонів натрію завдяки еквівалентному зростанню фільтраційного заряду вказаного катіону, збільшення проксимальної реабсорбції іонів натрію, меншою мірою - дистальної. Приведені до одиниці діючих нефронів дистальна та проксимальна реабсорбція іонів натрію зменшувалися, а відносна реабсорбція катіону достовірно перевищувала показники контролю, сприяючи обмеженню натрійурезу. Результати дослідження дозволяють дійти висновку, що за 26-денного алоксан-індукованого експериментального діабету гемодинамічно-гіперперфузійне навантаження на каналцевий апарат нирки викликає розвиток відносної недостатності проксимального та дистального каналців, порушення гормонально-залежної реабсорбції катіонів, обмеження регуляторних впливів альдостерону та АДГ з розвитком тубулоінтерстиційних розладів, що унеможливають адекватне осмотичне концентрування сечі.

Ключові слова: експериментальний цукровий діабет, алоксан, концентраційні градієнти іонів натрію та калію, тубулоінтерстиційний синдром.

Вступ

Однією з основних проблем нефрології завжди було вивчення механізмів прогресування захворювань нирок і розвитку хронічної ниркової недостатності. Однак інтерес дослідників більшою мірою зосереджений на формуванні ураження клубочкового апарату нирки, що обумовлено тісним взаємозв'язком гломерулосклерозу з атеросклерозом і значущим підвищенням ризику серцево-судинних і ниркових ускладнень, а також погіршенням віддаленого прогнозу [1]. Тим не менш, важливу роль у розвитку стійких порушень функції нирок відіграє тубулоінтерстиційна тканина. На думку ряду дослідників, більшість патологічних змін, які визначають результат захворювань нирок, відбувається саме в нирковому інтерстиції [2, 7, 9]. Особливої актуальності питання ініціації розвитку тубулоінтерстиційного синдрому набуває за діабет-асоційованої ренопатії [10], що супроводжується ураженням судин нирок в усіх відділах нефрону

- від капілярів клубочка та каналців до артерій і артерій усіх калібрів, значними морфологічними ушкодженнями, котрі дифузно поширюються в клубочках, каналцях та інтерстиції нирок, обумовлюючи тяжкі функціональні розлади. Враховуючи зазначене, метою нашого дослідження було дослідити патогенетичні аспекти розвитку тубулоінтерстиційного синдрому за алоксан-індукованого експериментального цукрового діабету.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 20 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів, масою 0,18-0,20 кг, яких утримували за ідентичних стандартних умов віварію. Експериментальний цукровий діабет (ЕЦД) моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення 10-м тваринам розчину алоксану (*Alloxan monohydrate*, "Acros Organics", Бельгія) у дозі 160 мг/кг

маси тіла після попередньої 12-годинної депривації їжі при збереженому доступі до води. Через 25 діб після уведення діабетогенної речовини щурів виводили з експерименту. 8-ми діабетичним щурам (рівень летальності становив 20,0% - 2 щурів) та 10-м контрольним тваринам проводили навантаження водогінною водою в об'ємі 5% від маси тіла, сечу збирали упродовж 2 годин, здійснювали евтаназію шляхом декапітації під легким ефірним знеболенням. У пробах крові визначали рівень глюкози та враховували в подальшому лише показники щурів зі стійкою гіперглікемією, що сягала понад 7,0 ммоль/л.

Подальший аналіз проб сечі та плазми крові дозволив оцінити діяльність судинно-клубочкового апарату, проксимального та дистального канальцевих відділів нефрону кліренс-методом [3, 10]. Концентрацію іонів натрію та калію у пробах сечі та плазми крові визначали методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-1" з наступним розрахунком (з урахуванням водного індукованого 2-годинного діурезу та кліренсу ендogenous креатиніну) швидкості клубочкової фільтрації, показників екскреції електролітів, інтенсивності їх фільтрації, абсолютної та відносної реабсорбції, кліренсу, їх проксимального та дистального ниркового транспорту. Для стандартизації показників ниркового транспорту електролітів абсолютні їх величини перераховували на 100 мкл клубочкового фільтрату (КФ) [3, 11].

З метою оцінки іонного вмісту окремих структур ниркової паренхіми та характеру іонних концентраційних градієнтів вилучені після декапітації щурів нирки відмивали від домішок крові, їх середню ділянку розшаровували на 3 частини - кіркову та мозкову речовину, сосочки нирки. Наважки виокремлених шарів ниркової тканини занурювали у 5 мл дистильованої води у флаконах з герметичними пробками, залишали на 24 год. у холодильнику при температурі 4°C для повної екстракції електролітів. Концентрацію іонів натрію та калію в отриманому екстракті відповідної частини ниркової паренхіми визначали методом полум'яної фотометрії та розраховували на 1 г тканини нирок. Обчислювали сосочково-кірковий, сосочково-мозковий та мозково-кірковий концентраційні градієнти іонів натрію та калію, а за їх відхиленням оцінювали характер тубулоінтерстиційного синдрому.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалась із визначенням середньої величини, стандартних відхилень. Для оцінки вірогідності різниці між досліджуваними групами застосовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні за алгоритмами, що реалізовані в комп'ютерній програмі "Statistica for Windows", "Version 8.0" [6].

Дослідження проводили із дотриманням положень Директиви ЄЕС №609 (1986) та наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. "Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин".

Результати. Обговорення

За результатами дослідження встановлено, що за 26-денного алоксан-індукованого ЕЦД спостерігалось достовірне зменшення концентрації іонів натрію у кірковій (на 21,6%), мозковій речовині нирок (на 30,0%) та, особливо, у сосочку нирок (на 62,4%) (табл. 1). При цьому спостерігалось достовірне пригнічення сосочково-мозкового (на 46,6%, $p < 0,001$) та сосочково-кіркового

Таблиця 1. Вміст іонів натрію та калію в різних відділах нирок за 26-денного алоксан-індукованого ЕЦД ($\bar{X} \pm Sx$).

Показники	Група, кількість тварин	
	Контроль, n=10	26-денний ЕЦД, n=8
Кіркова речовина нирок:		
Натрій, ммоль/1 г тканини	59,27 $\pm$ 3,02	46,50 $\pm$ 1,94 $p < 0,05$
Калій, ммоль/1 г тканини	94,23 $\pm$ 4,62	72,82 $\pm$ 3,63 $p < 0,01$
Натрій-калієвий коефіцієнт, од.	0,64 $\pm$ 0,05	0,64 $\pm$ 0,02 $p > 0,9$
Мозкова речовина нирок:		
Натрій, ммоль/1 г тканини	65,65 $\pm$ 2,94	45,96 $\pm$ 1,56 $p < 0,001$
Калій, ммоль/1 г тканини	92,13 $\pm$ 3,46	62,44 $\pm$ 2,90 $p < 0,001$
Натрій-калієвий коефіцієнт, од.	0,72 $\pm$ 0,05	0,75 $\pm$ 0,05 $p > 0,6$
Нирковий сосочок:		
Натрій, ммоль/1 г тканини	112,88 $\pm$ 3,08	42,40 $\pm$ 2,32 $p < 0,001$
Калій, ммоль/1 г тканини	122,04 $\pm$ 3,90	56,15 $\pm$ 2,70 $p < 0,001$
Натрій-калієвий коефіцієнт, од.	0,93 $\pm$ 0,02	0,76 $\pm$ 0,03 $p = 0,001$

Примітки: оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні; p - вірогідність розбіжності показників відносно контролю.

Рис. 1. Концентраційні градієнти іонів натрію (од.) у нирках щурів з 26-денним ЕЦД.

Примітки: * - вірогідність розбіжності показників щодо контролю $p < 0,05$; оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні.

Рис. 2. Концентраційні градієнти іонів калію (од.) у нирках щурів з 26-денним ЕЦД.

Примітки: * - вірогідність розбіжності показників щодо контролю $p < 0,05$; оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні.

Таблиця 2. Характеристика іоновидільної функції нирок у щурів з 26-денним алоксан-індукованим ЕЦД ($\bar{X} \pm Sx$).

Показники	Група, кількість тварин	
	Контроль, n=10	26-денний ЕЦД, n=8
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв.	423,51 $\pm$ 21,80	1804,02 $\pm$ 56,53 $p < 0,001$
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,74 $\pm$ 0,03	0,67 $\pm$ 0,07 $p > 0,5$
Екскреція іонів натрію, ммоль за 2 год.	2,52 $\pm$ 0,12	2,52 $\pm$ 0,26 $p > 0,7$
Стандартизована екскреція іонів натрію, ммоль/100 мкл КФ	0,60 $\pm$ 0,03	0,14 $\pm$ 0,02 $p < 0,001$
Фільтраційний заряд натрію, ммоль/хв.	52,59 $\pm$ 2,68	205,57 $\pm$ 7,15 $p < 0,001$
Абсолютний каналцевий транспорт іонів натрію, ммоль/хв.	52,57 $\pm$ 2,67	205,55 $\pm$ 7,15 $p < 0,001$
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,96 $\pm$ 0,002	99,99 $\pm$ 0,001 $p < 0,001$
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	5,50 $\pm$ 0,20	19,50 $\pm$ 0,73 $p < 0,001$
Екскреція іонів калію, ммоль за 2 год.	18,80 $\pm$ 0,99	74,92 $\pm$ 5,05 $p < 0,001$
Коефіцієнт співвідношення концентрацій іонів натрію і калію в сечі, од.	0,137 $\pm$ 0,008	0,035 $\pm$ 0,004 $p < 0,001$

Примітки: оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні; p - вірогідність розбіжності показників щодо контролю.

го (на 51,6%, $p < 0,001$) концентраційних градієнтів іонів натрію, а також незначне обмеження мозково-кirkового градієнта іонів натрію (на 13%, $p > 0,1$) (рис. 1). Виявлені зміни засвідчують пригнічення проксимальної каналцевої реабсорбції натрію й, не зважаючи на регуляторний контроль поворотно-множильної системи нирок та інтенсифікацію реабсорбції натрію на рівні висхідного відділу петлі Генле, - значні втрати іонів натрію з організму. Оскільки відомо, що осмотичний

градієнт концентрації інтерстиційного компоненту мозкового шару нирки, котрий наростає від межі з кirkовою речовиною у напрямку наближення до ниркового сосочка [8], забезпечує діяльність механізмів концентрування сечі, цілком ймовірно, його зменшення може супроводжуватися порушенням АДГ-залежних механізмів концентрування сечі. Разом з тим, виділення, на противагу очікуванням, сечі з осмолярністю, що на 26-день алоксанового діабету вдвічі перевищувала контрольний рівень [5], засвідчує, з одного боку, вплив інших, окрім іонів натрію, осмотично активних речовин на осмолярність інтерстицію мозкового шару нирки, а з іншого - на істотні тубулоінтерстиційні порушення, що унеможливають адекватне осмотичне концентрування сечі. З-поміж останніх закономірно виникає припущення щодо можливої нечутливості клітин ниркових каналців до АДГ через їх ушкодження. Разом з тим, слід взяти до уваги й можливий регуляторний вплив інтенсивного на цій стадії експерименту плинну сечі по збиральному протоку та швидкості кровоплину у прямих судинах щодо діяльності поворотно-множильної системи та АДГ-залежних механізмів концентрування сечі [4].

Крім того, достовірно зменшувався і вміст калію у кirkовій (на 22,7%), мозковій речовині (на 32,2%) та нирковому сосочку (на 54,0%) (табл. 1), а також концентраційні градієнти іонів калію - сосочково-кirkовий градієнт зменшувався на 40,2% ($p < 0,001$), сосочково-мозковий - на 32,8% ($p < 0,001$), мозково-кirkовий - на 13,0% ($p > 0,1$) (рис. 2). При цьому натрій-калієвий коефіцієнт залишався практично незмінним і лише для ниркового сосочку достовірно зменшувався (на 18,3%), вказуючи, ймовірно, на переважання каліуричної реакції нирок.

На підтвердження результатів обчислення концентраційних іонних градієнтів, через 26 днів після введення діабетогенної речовини встановлено зменшення у 3,9 рази натрій-калієвого коефіцієнта в сечі, чотириразову інтенсифікацію екскреції калію з сечею та приріст його вмісту в сечі у 3,5 рази (табл. 2). З огляду на те, що зазвичай значна кількість іонів калію реабсорбується у

Таблиця 3. Характеристика каналцевого транспорту іонів натрію у щурів з 26-денним алоксан-індукованим ЕЦД ($\bar{X} \pm Sx$).

Показники	Група, кількість тварин	
	Контроль, n=10	26-денний ЕЦД, n=8
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль за 2 год.	5,89 $\pm$ 0,31	24,23 $\pm$ 0,86 $p < 0,001$
Дистальний транспорт іонів натрію, ммоль за 2 год.	421,82 $\pm$ 16,14	432,01 $\pm$ 15,47 $p > 0,5$
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль 100 мкл КФ	11,58 $\pm$ 0,17	11,20 $\pm$ 0,26 $p > 0,2$
Дистальний транспорт іонів натрію, ммоль 100 мкл КФ	0,84 $\pm$ 0,03	0,20 $\pm$ 0,01 $p < 0,001$

Примітки: оцінку міжгрупових відмінностей здійснювали за допомогою непараметричного критерію Мана-Уїтні; p - вірогідність розбіжності показників відносно контролю.

висхідному відділі петлі Генле і до початкових відділів дистального каналця надходить близько 10% профільтрованого калію [4], за зменшенням вмісту іонів калію у мозковій речовині нирок та за змінами його концентраційних градієнтів припускаємо, що посилення калійурезу на 26-й день алоксан-індукованого ЕЦД завдячує, скоріше, альдостерон-залежній секреції іонів калію в обмін на іони натрію. Однак, інтенсифікація абсолютного трансгубулярного транспорту іонів натрію (у 3,9 рази) завдяки еквівалентному зростанню фільтраційного заряду вказаного катіону через істотне підвищення ШКФ (у 4,3 рази), переважно стосувалася, проксимальних каналців - проксимальна реабсорбція іонів натрію збільшувалася у 4,1 рази, тоді як дистальна - лише на 2,4% (табл. 3). Водночас, приведена до одиниці діючих нефронів дистальна реабсорбція іонів натрію істотно зменшувалася - у 4,2 рази. Недостовірне обмеження стандартизованої за об'ємом КФ проксимальної реабсорбції (на 3,3%), тим не менш, не змінило відносної реабсорбції іонів натрію, яка достовірно перевищувала показники контролю (на 0,03%) і, ймовірно, сприяла обмеженню натрійурезу - вміст іонів на-

трію в сечі зменшувався (на 9,5%) за практично незмінного рівня екскреції іонів натрію, а її стандартизований за об'ємом КФ рівень виявився у 4,3 рази меншим за показник контролю.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати дослідження дозволяють дійти висновку, що за 26-денного алоксан-індукованого експериментального діабету гемодинамічно-гіперперфузійне навантаження на каналцевий апарат нирки викликає розвиток відносної недостатності проксимального та дистального каналців, порушення гормонально-залежної реабсорбції катіонів, обмеження регуляторних впливів альдостерону та АДГ з розвитком тубулоінтерстиційних розладів, що унеможливають адекватне осмотичне концентрування сечі.

Перспективними вважаємо дослідження морфологічних маркерів тубулоінтерстиційного синдрому на різних термінах алоксан-індукованого діабету для подальшого аналізу його ролі у прогресуванні діабетичної хвороби нирок.

Список посилань - References

- [1] Arutyunov, G. P., & Oganezova, L. G. (2011). Тубулоінтерстиціальний апарат почки и его поражение при артериальной гипертензии [The tubulointerstitial apparatus of the kidney and its lesion in arterial hypertension]. *Клиническая нефрология - Clinical Nephrology*, 1, 52-57.
- [2] Arutyunov, G. P., Oganezova, L. G., & Sokolova, A. V. (2011). Оценка почечной функции, степени поражения клубочкового аппарата и тубулоинтерстициальной ткани почек у больных с гипертонической болезнью [Assessment of renal function, the degree of damage to the glomerular apparatus and tubulointerstitial tissue of the kidneys in patients with essential hypertension]. *Клиническая нефрология - Clinical Nephrology*, 6, 16-24.
- [3] Magalyas, V. M., Mikheev, A. O., Rogovy, Y. E., Shcherbinina, A. V., Turchynets, T. G., & Chipko, T. M. (2001). *Сучасні методи експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Навчально-методичний посібник [Modern methods of experimental and clinical research of the central research laboratory of the Bukovynian State Medical Academy. Training manual]*. Чернівці: Буковинська державна медична академія - Chernivtsi: Bukovynian State Medical Academy.
- [4] Natochin, Yu. V. (1982). *Основы физиологии почки [Fundamentals of kidney physiology]*. Л.: Медицина - L.: Medicine.
- [5] Olenovych, O. A., Hozhenko, A. I., & Nykytenko, O. P. (2020). Особливості осморегуляторної функції нирок в динаміці розвитку експериментального цукрового діабету [Peculiarities of osmoregulatory function of kidneys in the dynamics of experimental diabetes mellitus development]. *Вісник морської медицини - Reports of Marine Medicine*, 4(89), 101-111. doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4430780>
- [6] Rebrova, O. Yu. (2002). *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package]*. М.: МедиаСфера - M.: MediaSfera.
- [7] Rodriguez-Iturbe, B., Johnson, R. J., & Herrera-Acosta, A. J. (2009). Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney International*, 68(99), 82-86.
- [8] Savin, I. A., & Goryachev, A. S. (2016). *Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. (Изд. второе) [Water-electrolyte disturbances in neuroresuscitation. (Second ed.)]*. М.: ООО "Аксиом Графикас Юнион" - M.: LLC "Axiom Graphics Union".
- [9] Savosh, V. V., Letkovskaya, T. A., Cherstvy, E. D., & Sukalo, A. V. (2007). Клеточные механизмы формирования тубулоинтерстициальных изменений при первичных гломерулопатиях [Cellular mechanisms of formation of tubulointerstitial changes in primary glomerulopathies]. *Медицинский журнал - Medical journal*, 4, 98-100.
- [10] Shamkhalova, M. Sh., Kurumova, K. O., & Shestakova, M. V. (2009). Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете [Factors of tubulointerstitial kidney damage in diabetes mellitus]. *Сахарный диабет - Diabetes*, 4, 61-65.
- [11] Shuk, O. (1981). *Функциональное исследование почек [Functional examination of the kidneys]*. Прага: Авиценум - Prague: Avicenum.

PATHOGENETICAL ASPECTS OF TUBULOINTERSTITIAL SYNDROME DEVELOPMENT IN ALLOXAN-INDUCED EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Olenovych O. A.

Annotation. The aim of our study was to explore the pathogenetical aspects of tubulointerstitial syndrome development in alloxan-induced experimental diabetes mellitus. The experiments were carried out on 20 white non-linear mature male rats, 10 with experimental diabetes mellitus (EDM) induced by intraperitoneal administration of alloxan at a dose of 160 mg/kg of body weight, 10 intact rats served as the control group. 25 days after administration of the diabetogenic substance, the animals were withdrawn from the experiment. The concentration of sodium and potassium ions in urine and blood plasma samples was determined, followed by

calculation (considering water-induced 2-hour diuresis and endogenous creatinine clearance) of glomerular filtration rate, electrolyte excretion, their filtration rate, absolute and relative reabsorption, clearance, their proximal and distal renal transport. Removed after decapitation rats' kidneys were dissected to 3 parts - renal cortex, medulla and papilla, sodium and potassium content was determined in water-extract of the corresponding part of the renal parenchyma, and papillary-cortical, papillary-medullar and medullary-cortical concentration ion gradients were calculated. Significant suppression of papillary-medullar and papillary-cortical concentration sodium gradients, as well as a slight limitation of its medullary-cortical gradient were established. The concentration potassium gradients were significantly reduced. Statistical processing of the obtained data was carried out with the determination of the average value, standard deviations. To assess the probability of the difference between the study groups used non-parametric Mann-Whitney ranking criterion according to the algorithms implemented in the computer program "Statistica for Windows", "Version 8.0". There was a decrease of the sodium-potassium ratio in urine, enhanced urinary excretion of potassium and an increase of its content in urine, as well as intensification of absolute transtubular sodium transport due to equivalent augmentation of the filtration charge of this cation, increase of proximal sodium reabsorption and, to a lesser degree, - of distal one. The distal and proximal sodium reabsorption, reduced to a unit of active nephrons, was found to be decreased, and the relative reabsorption of the cation significantly exceeded the control values, contributing to the limitation of natriuresis. The results of the study suggest that in 26-day alloxan-induced experimental diabetes hemodynamic-hyperperfusion overload on the tubular apparatus of the kidney causes the development of relative insufficiency of the proximal and distal tubules, disorders of hormone-dependent reabsorption of cations, limitation of regulatory influence of aldosterone and ADH with further tubulointerstitial disturbances that unable adequate osmotic concentration of urine.

Keywords: experimental diabetes mellitus, alloxan, concentration gradient of sodium and potassium, tubulointerstitial syndrome.