

© М.М.Батюшин, Д.Г.Пасечник, 2016
УДК 546.32.185+616.7+616.61+616.12

М.М. Батюшин¹, Д.Г. Пасечник²

ЛАМИНИНЫ В СТРУКТУРЕ ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ

¹Кафедра внутренних болезней № 2, ²Центральная научно-исследовательская лаборатория Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

M.M. Batiushin¹, D.G. Pasechnic²

LAMININES IN THE STRUCTURE OF GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE

¹Department of internal diseases № 2, ²Central research laboratory Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

Ламинины – семейство крупных гликозилированных протеинов, связывающихся друг с другом и формирующих по меньшей мере 15 гетеротримерных макромолекул. Ламинин-521 является одним из основных молекул в гломерулярной базальной мембране и синтезируется подоцитами и эндотелиоцитами. Большинство ламининов формируют крестообразную структуру, короткие глобулярные отростки которой (LN-домены) отвечают за межламнинное взаимодействие во внеклеточной среде. Такое взаимодействие приводит к полимеризации ламинина, лежащей в основе формирования пространства базальной мембраны. Полимеризация ламининов формирует сетчатую структуру, напоминающую кристаллическую. Причем, в естественных условиях этот процесс не происходит в жидкостях, для него необходима связь ламининов с клеточными рецепторами. Домены LG1-3 ламининов связываются преимущественно с интегринами, а LG4-5 – с α -дистрогликаном (α -DG), гепарансульфатом и сульфатированными гликолипидами (сульфатиды). Исследование мутации ламинина в лабораторных условиях позволяет детально изучить его вероятную роль в развитии гломерулопатий и ремоделировании гломерулярной мембраны при патологических процессах.

Ключевые слова: ламинин, гломерулярная базальная мембрана, интегрин.

ABSTRACT

Laminines are high weighted glycosylated proteins that communicate with each other and forming at least 15 heterotrimeric macromolecules. Laminin-521 is one of the key molecules in the glomerular basal membrane and is synthesized by podocytes and endothelial cells. The majority of laminins form a cruciform structure, short globular processes of which (LN-domains) are responsible for laminin interaction in the extracellular environment. This interaction leads to polymerization of laminin, underlying the formation of the basal membrane. Polymerization of laminins forms a mesh crystalloid structure. Moreover, the polymerization of laminins in vivo does not occur in liquids, this process requires the connection of laminins with cellular receptors. Domains LG1-3 laminine are associated primarily with integrins, and LG4-5 – with α -dystroglycan (α -DG), heparan sulfate and sulfated glycolipids (sulfatide). The research of laminin mutations in the laboratory allows to study in details its probable role in the development of glomerulopathy and glomerular membrane remodeling in pathological processes.

Key words: laminin, glomerular basement membrane, integrins.

Общее представление о ламининах

Гломерулярный фильтрационный барьер играет важную роль в регуляции водно-электролитного обмена организма и элиминации продуктов обмена веществ. Из 900 л крови, проходящей через почки за сутки, ежедневно фильтруется 180 первичной мочи. Гломерулярный фильтрационный барьер состоит из трех компонентов: подоцитов, базальной мембраны и эндотелиоцитов, отделяя кровь от пространства капсулы Шумлянско-Бо-

умэна. Базальная мембрана клубочка состоит из ламинина, коллагена IV типа, нидогена, гепаран сульфата и ряда других субстанций [1].

Ламинины – семейство крупных гликозилированных протеинов, связывающихся друг с другом и формирующих по меньшей мере 15 гетеротримерных макромолекул. Молекулярная масса ламинина колеблется от 400 до 900 кДа. Номенклатура названий ламинина строится по номерам цепей, которые его образуют. Например, ламинин, образуемый α_5 -, β_2 - и γ_1 -цепями, называется ламинин-521 [2].

В настоящее время у млекопитающих идентифицировано 16 изоформ ламинина (табл. 1).

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней № 2. Тел.: +7918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Ламинины синтезируются различными клетками. Ламинин-521 является одним из основных молекул в гломерулярной базальной мембране и синтезируется подоцитами и эндотелиоцитами [3]. Большинство ламининов формируют крестообразную структуру, короткие глобулярные отростки которой (LN-домены) отвечают за межламининовое взаимодействие во внеклеточной среде (рис. 1).

Такое взаимодействие приводит к полимеризации ламинина, лежащей в основе формирования пространства базальной мембраны.

В зависимости от длины и состава доменов короткой LN терминальной части молекулы выделяют несколько подсемейств ламининов [4]:

- классические – ламинины 1–4 и ламинин-12;
- длинные – ламинин-10,11;
- усечённые – ламинин-5;
- обнаженные – ламинины 6–9.

Ламинин проходит несколько посттрансляционных модификаций, прежде чем достигнуть окончательной формы (рис. 2).

Связи и функциональные взаимодействия ламинина

Гломерулярный наконечник длинного отростка (LG) отвечает за связь с интегриновыми и неинтегрированными рецепторами на поверхности клеток. Известно по меньшей мере девять таких интегринов: $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_6\beta_4$, $\alpha\nu\beta_3$, $\alpha\nu\beta_3$, $\alpha_7\beta_1$ [5]. Каждый интегрин распознает осо-

Таблица 1

Изоформы ламинина и композиции цепей (Aumailley M. et al., 2005 с сокращениями)

Изоформа				Участки экспрессии	Предполагаемая функция	Фенотипы нокаутированных мышей	Ассоциированные болезни человека
Ламинин-1	1	1	1	Эпителий в раннем эмбриогенезе, репродуктивные органы, почки, печень взрослых	Ранний эмбриогенез	Делеция α_1 -цепи	Не изучено
Ламинин-2	2	1	1	Мышечные клетки (экстрасинаптически)	Структурная целостность мышечных клеток	Делеция α_2 -цепи	Врожденная мышечная дистрофия A1
Ламинин-3	1	2	1	Плацента	Не изучена	Делеция α_1 -цепи	Не изучено
Ламинин-4	2	2	1	Мышечные клетки (нейромышечное соединение)	Структурная целостность мышечных клеток	Делеция α_2 -цепи	Врожденная мышечная дистрофия A1
Ламинин-5	3A	3	2	Кожа, плацента, молочные железы	Формирование гемидесмосом, клеточная миграция	Делеция α_3 -цепи	Контактный epidermolysis bullosa
Ламинин-5B	3B	3	2	Кожа, матка, легкое	Не изучена	Не изучен	Не изучено
Ламинин-6	3A	1	1	Кожа, амнион	В ассоциации с ламинином 5 сборка ЭЦМ	Делеция α_3 -цепи	Не изучено
Ламинин-7	3A	2	1	Кожа, амнион	В ассоциации с ламинином 5 сборка ЭЦМ	Делеция α_3 -цепи	Не изучено
Ламинин-8	4	1	1	Клетки эндотелия сосудов, периферические нервы, мышечные волокна, развивающаяся почка, скелетная мускулатура, тромбоциты, лейкоциты	Нейтрофильная миграция/экстравазация, развитие эндотелия	Делеция α_4 -цепи	Не изучено
Ламинин-9	4	2	1	Клетки эндотелия сосудов, периферические нервы, мышечные волокна, развивающаяся почка, скелетная мускулатура	Не изучена	Не изучен	Не изучено
Ламинин-10	5	1	1	Клетки эндотелия сосудов, плацента, эмбрион	Эмбриогенез, структурный каркас, развитие волоса	Делеция α_5 -цепи	Не изучено
Ламинин-11	5	2	1	Плацента, нейромышечное соединение, почечные клубочки	Не изучена	Не изучен	Не изучено
Ламинин-12	2	1	3	Почечные капилляры/артериолы, клетки Лейдига в яичках	Не изучена	Не изучен	Не изучено
Ламинин-13	3	2	3	Гиппокамп	Синаптическая организация ЦНС	Не изучен	Не изучено
Ламинин-14	4	2	3	Сетчатка/ЦНС, гиппокамп	Синаптическая организация ЦНС	Не изучен	Не изучено
Ламинин-15	5	2	3	Сетчатка/ЦНС	Синаптическая организация ЦНС	Не изучен	Не изучено

Примечание. ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс.

бые последовательности в α -цепи ламинина и соответственно связывается только с конкретным ламинином. Также описано связывание интегринов с β - и γ -цепью [6].

Связывание ламинина с интегрином приводит к активизации цитоплазматического участка последнего, что сопровождается активизацией локальных адгезивных киназ (focal adhesion kinases – FAK), малых rho GTP и MAPK-пути [7]. Из числа неинтегриновых клеточных рецепторов ламинины связываются также

с дистрогликановым рецептором, эластиновым рецептором, галактозит-связывающим лектином, галактозилтрансферазой, гепарин сульфатными протеогликанами и Ig-связанными базальными клеточными молекулами адгезии [6] (табл. 2).

Ламинин, в особенности α - и γ -цепи ламинина-332, участвуют в процессах миграции клеток [9]. В частности, α_3 -цепь связывается с помощью доменов LG2-3 с интегринами 31 и 61, которые посылают клеткам миграционные сигналы.

На ранних стадиях эмбрионального развития в период гломерулогенеза базальная мембрана представлена в основном ламинином-111 и ламинином-511 [10]. Но по мере созревания капилляров подоциты и эндотелиоциты начинают активно продуцировать ламинин-521, а ламинин-111 и ламинин-511 постепенно элиминируются.

В гломерулярной мембране взрослого человека обнаруживается, как правило, только ламинин-521 (рис. 3). Вместе с тем, в мезангиуме в норме у человека могут обнаруживаться α_2 -, α_4 -, β_1 - и γ_1 -цепи, а цепи α_1 , α_2 и β_1 в норме практически не встречаются [1]. Таким образом, в ме-

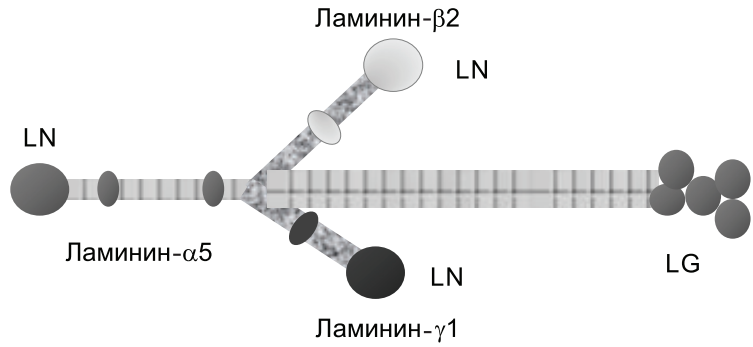


Рис. 1. Гетеротример ламинин-521.

зангиуме в физиологических условиях присутствуют ламинин-211 и ламинин-411. В разные периоды развития ламинин и коллаген IV типа связаны друг с другом, и молекулярная трансформация одного происходит в тесной связи с трансформацией другого. В то время как в антенатальном периоде α_1 - и α_2 -цепи коллагена IV типа связываются с β_1 -цепью ламинина, в постнатальном периоде α_3 -, α_5 -цепи связываются с β_2 -цепью ламинина [1].

Полимеризация ламининов

Базальная мембрана состоит из двух классов молекулярных связей. Первый класс формирует гетерополимерную структуру, образующую собственно матрикс мембраны, и второй класс обеспечивает рецепторную связь матрикса мембраны и поверхностных рецепторов клеток. Эти рецепторы играют не только структурную роль, обеспечивая адгезию клеток к внеклеточному матриксу, но имеют и функциональное значение. Изменение их структуры и конформации может менять структуру белков цитоскелета клетки, активность внутриклеточных сигнальных систем [4].

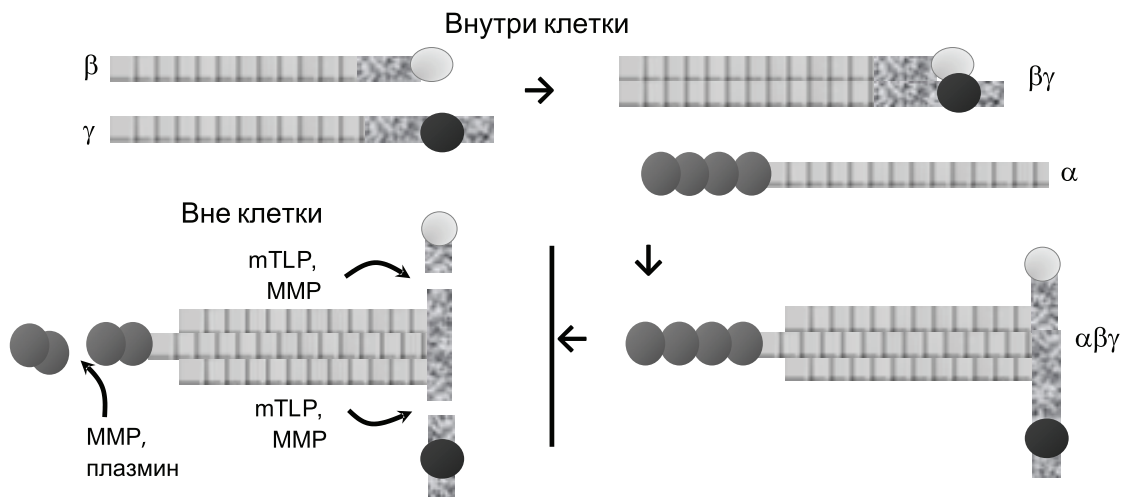


Рис. 2. Схема процессинга ламинина. mTLD – mammalian tolloid-like 1 – толлоид-1 млекопитающих; MMP – матричные металлопротеиназы.

Изоформы ламинина и их рецепторы [8]

Ламинин	Рецепторы
$\alpha_1\beta_1\gamma_1$ $\alpha_1\beta_2\gamma_1$	Интегрин $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_7\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_9\beta_1$, αDG , сульфатиды, гепарансульфатные протеогликаны
$\alpha_2\beta_1\gamma_1$ $\alpha_2\beta_2\gamma_1$ $\alpha_2\beta_1\gamma_3$ $\alpha_2\beta_1\gamma_2$ / $\alpha_2\beta_2\gamma_2$	Интегрин $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_7\beta_1$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, αDG , сульфатиды, гепарансульфатные протеогликаны
$\alpha_3\beta_1\gamma_1\mu$ $\alpha_3\beta_3\gamma_2$ $\alpha_3\beta_3\gamma_3$ $\alpha_3\beta_3\gamma_2$	Интегрин $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_6\beta_4$, αDG , сульфатиды, гепарансульфатные протеогликаны
$\alpha_4\beta_1\gamma_1$ $\alpha_4\beta_2\gamma_1$ $\alpha_4\beta_2\gamma_3$	Интегрин $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_7\beta_1$, αDG (слабая афинность), гепарансульфатные протеогликаны
$\alpha_5\beta_1\gamma_1$ $\alpha_5\beta_2\gamma_1$ $\alpha_5\beta_2\gamma_3$	Интегрин $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_6\beta_4$, $\alpha_7\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha\nu\beta_3$, αDG (слабая афинность), лютеранский гликопротеиновый рецептор, протеогликаны

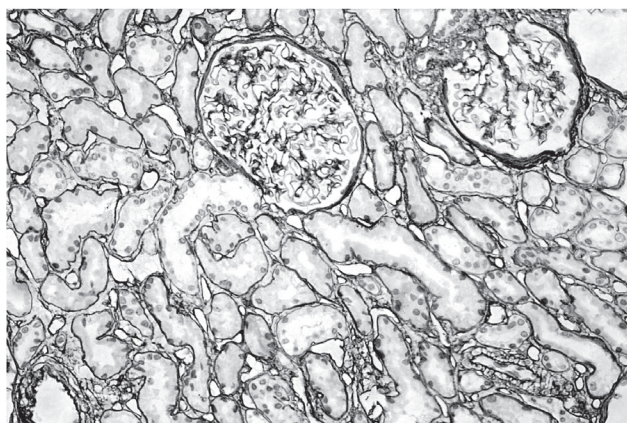


Рис. 3. Позитивная реакция с поликлональными антителами к ламинину (DAKO) в базальных мембранах клубочков, извитых канальцев и собирательных протоков.

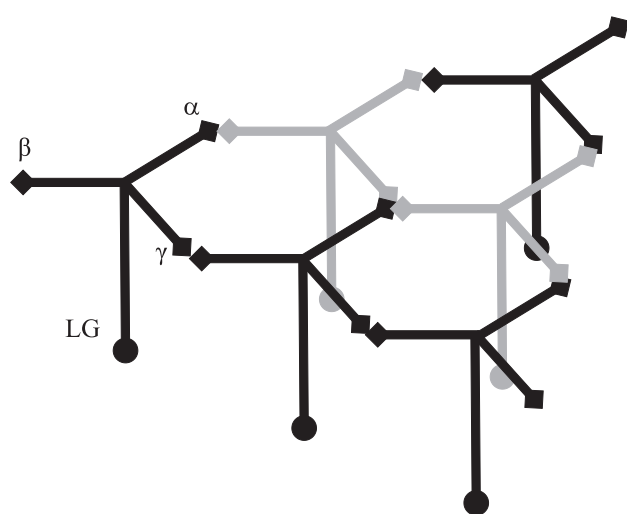


Рис. 4. Схема полимеризации ламинина.

Ламинины одновременно относятся к этим двум классам молекул, обеспечивая структурную целостность базальной мембраны и связь с рецепторами клеток. При этом показана уникальная связь между структурой молекулы ламинина, клеточными рецепторами и фенотипом клеток. Возможно, этот класс молекул является ключевыми для образования уникальных тканевых структур в эмбриогенезе. Ламинины выступают как иницирующие молекулы, запускающие процесс формирования базальной мембраны, обеспечивая связь рецепторного аппарата клеток и молекул внеклеточного матрикса. Неламининовые молекулы потенциально могут связываться с рецепторами клеток, однако без ламинина они не могут аккумулироваться и формировать структуры, связанные с клетками [11].

Полимеризация ламининов формирует сетчатую структуру, напоминающую кристаллическую [12], схематично представленную на рис. 4. Причем, полимеризация ламининов в естественных

условиях не происходит в жидкостях, для этого процесса необходима связь ламининов с клеточными рецепторами.

Домены LG1-3 ламининов связываются преимущественно с интегринами, а LG4-5 – с α -дистрогликаном (α -DG), гепарансульфатом и сульфатированными гликолипидами (сульфатиды) (рис. 5) [13, 14].

Среди интегринов, связывающих ламинины, также есть дифференциация – с определенными ламининами связываются определенные интегрины. К ламинин-связывающим интегринам относятся в частности $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_7\beta_1$ и $\alpha_6\beta_4$ [15].

Ламинин-нидоген/энтактин комплексы обеспечивают связь ламининовых молекул с молекулами коллагена-4 и стабилизацию структуры базальной мембраны. Молекулы агрина и перлекана стабилизируют связи ламинина с интегринными и дистрогликанами.

По мнению одних исследователей, сети ламинина и коллагена IV типа регулируются все же независимо друг от друга. В частности, у мутантных мышей с отсутствием β_2 -цепи ламинина наблюдается формирование нормальной сети коллагена IV типа [16]. По мнению других – такая зависимость существует. В качестве примера можно привести данные синдрома Альпорта на мышцах с мутацией Col_{3a_4} , при котором продемонстрировано изменение соотношения изоформ ламинина в структуре мембраны [17].

Генетические исследования ламинина

Ламинин обеспечивает стабильность гломерулярной базальной мембраны, а также оказывает влияние на рост, дифференциацию и прикрепление клеток.

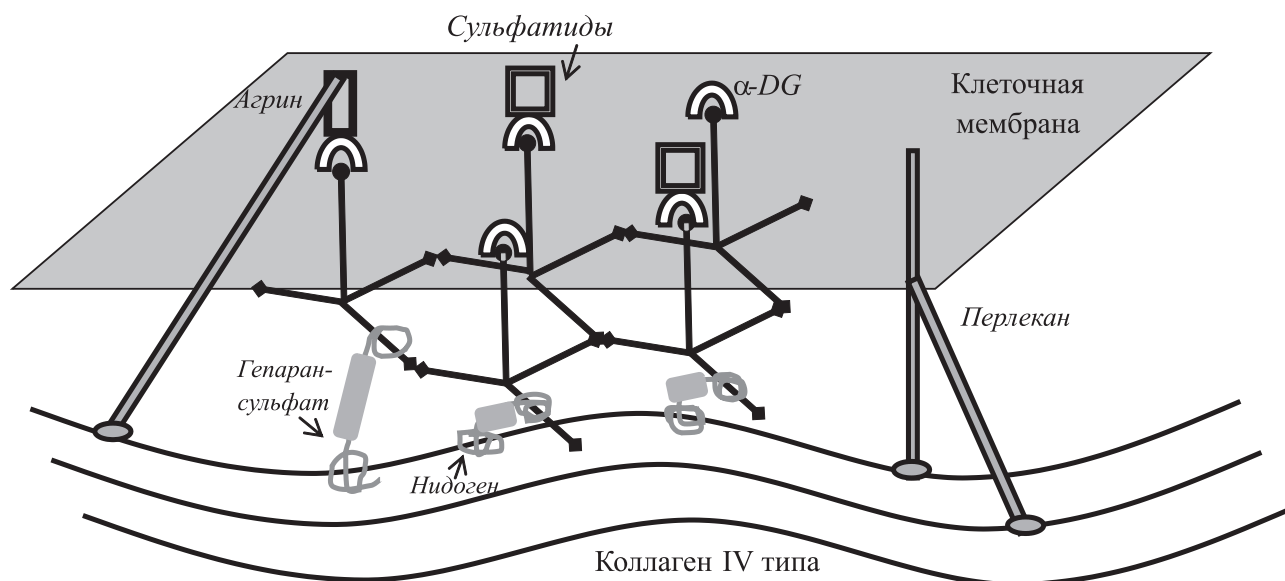


Рис. 5. Схема связи ламининов с клеточной мембраной и коллагеном IV типа в структуре базальной мембраны.

Таблица 3

Локализация в хромосоме генов ламинина человека и размеры соответствующих им пептидов [18]

Название гена	Локализация хромосомы	Название цепи	Количество аминокислот	Молекулярная масса (кД)
LAMA1	18p11.31	$\alpha 1$	3,075	337,084
LAMA2	6q22-q23	$\alpha 2$	3,122	343,905
LAMA3	18q11.2	$\alpha 3A$	1,713	189,335
		$\alpha 3B$	3,333	366,649
LAMA4	6q21	$\alpha 4$	1,823	202,524
LAMA5	20q13.2-q13.3	$\alpha 5$	3,695	399,737
LAMB1	7q22	$\beta 1$	1,786	198,038
LAMB2	3p21	$\beta 2$	1,798	195,981
LAMB3	1q32	$\beta 3$	1,172	129,572
LAMB4	7q22-q31.2	$\beta 4$	1,161	193,540
LAMC1	1q31	$\gamma 1$	1,609	177,603
LAMC2	1q25.31	$\gamma 2$	1,193	130,976
LAMC3	9q31-q34	$\gamma 3$	1,575	171,227

Идентифицированы гены, кодирующие большинство изоформ ламининов (табл. 3).

Исследование мутации ламинина в лабораторных условиях позволяет детально изучить его вероятную роль в развитии гломерулопатий и ремоделировании гломерулярной мембраны при этих патологических процессах. В частности, аутомно-рецессивная мутация гена LAMB2, кодирующего синтез β_2 -цепи ламинина, сопровождается развитием врожденного нефротического синдрома с офтальмологическими и неврологическими расстройствами, известного как синдром Пирсона. Интересно, что у нокаутированных Lamb₂^{-/-} мышей (экспериментальная модель синдрома Пирсона) наблюдается накопление в мембране аномальных форм – ламинина-511, -332, -211 и -111. Предположительно это обусловлено

попытками компенсировать недостаток ламинина-521 [19]. Ламинин-511 является лучшим из перечисленных претендентом для замены ламинина-521 в случае мутации гена, поскольку он имеет аналогичные ламинину-521 α_5 - и γ_1 -цепи, а β_1 - и β_2 -цепи структурно похожи. Кроме того, LG-домен α_5 -цепи ламинина-511 взаимодействует с интегрином $\alpha_3\beta_1$ и другими рецепторами подоцитов и мезангиальных клеток, демонстрируя функциональное сходство с ламинином-521. Однако гломерулярная мембрана все равно функционирует ненормально, вероятно, это обусловлено недостаточной выработкой ламинина-511 у нокаутированных мышей [20].

При изучении мышей, нокаутированных по α_1 -цепи ламинина, наблюдается развитие фокально-сегментарного гломерулосклероза и мезангиаль-

ной пролиферации. У них происходит повышение активности TGF β /Smad сигнального пути в мезангиальных клетках, отвечающего в том числе за развитие почечного фиброза [21]. Также наблюдается повышение объема мезангиального матрикса [22].

У Lama4^{-/-} нокаутированных мышей наблюдается уменьшение количества перicyтов в гломерулах и перитубулярных капиллярах. Это, в свою очередь, приводит к расширению капилляров и повышению активности PDGF, связывающегося с PDGF-R β , что стимулирует процессы фиброза и ангиогенеза [19, 23–25]. LN α 4 контактирует с эндотелиальными клетками, защищая их от апоптоза, и дефект α_4 -цепи сопровождается формированием ишемии сосудистого генеза [26]. Причем фибротические изменения происходят не только в почках, но и других органах, например в сердце, более того, в сердечной мышце они предположительно развиваются раньше, чем в почечной паренхиме. Возможно также развитие кардиомиопатии.

В исследовании E. Fischer и соавт. (2000) при проведении иммунофлюоресцентных исследований у лиц с разными формами хронических гломерулонефритов (фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений) в случае мембранозной нефропатии обнаруживалось свечение в гломерулярной мембране β_1 -цепи ламинина, которая в норме выявляется у человека только на стадии эмбрионального развития (метанефрос) [27]. По мнению авторов, это обстоятельство связано с экспрессией генов и определяет изменения свойств мембран при мембранозной нефропатии, в частности, в отношении «просеивания» белка. Аналогичные данные при протеомном анализе мочи были получены нами [28].

Как известно, в процессе эмбриогенеза происходит последовательная смена ламинина-111 на ламинин-511 и потом на ламинин зрелого клубочка ламинин-521. Мутации генов, кодирующих определённые цепи ламининов, могут нарушать этот переход, что влияет на интеграцию компонентов базальной мембраны и состояние клубочкового фильтра в целом. При этом возможно повреждение не только базальной мембраны клубочков, но и канальцев. Последнее может приводить к нарушению клеточно-матриксных взаимодействий с развитием кистозных поражений [29, 30].

Заключение

Таким образом, ламинины представляют собой важный компонент клубочковой базальной

мембраны, участвующий в построении функционального фильтрационного барьера. Разнообразие структуры ламининов определяет их функциональный полиморфизм. Связь ламининов с мембранами клеток обеспечивается посредством интегриновых и неинтегриновых рецепторов. Генетические аномалии ламининов определяют фенотипические проявления ряда нефропатий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Miner JH. Building the glomerulus: a matricentric view. *JASN* 2005;16:857–861
2. Aumailley M, Bruckner-Tuderman L, Carter WG et al. A simplified laminin nomenclature. *Matrix Biol* 2005;24:326–332
3. St. John PL, Abrahamson DR. Glomerular endothelial cells and podocytes jointly synthesize laminin-1 and -11 chains. *Kidney Int* 2001;60:1037–1046
4. Colognato H, Yurchenco PD. Form and Function: The Laminin Family of Heterotrimers. *Developmental Dynamics* 2000;218:213–234
5. Tzu J, Li J, Marinkovich MP. Basement membrane and extracellular matrix molecules in the skin. In J. H. Miner, ed. In: *Extracellular matrix in development and disease. Advances in developmental biology* Elsevier, 2005; 129–151
6. Patarroyo M, Tryggvason K, Virtanen I. Laminin isoforms in tumor invasion, angiogenesis and metastasis. *Semin. Cancer Biol* 2002;12:197–207
7. Givant-Horwitz V, Davidson B, Reich R. Laminin-induced signaling in tumor cells. *Cancer Lett* 2005;223:1–10
8. Schéele S, Nyström A, Durbeek J et al. Laminin isoforms in development and disease. *J Mol Med* 2007;85:825–836
9. Koshikawa N, Minegishi T, Sharabi A et al. Membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) is a processing enzyme for human laminin gamma 2 chain. *J Biol Chem* 2005;280:88–93
10. Miner JH, Patton BL, Lentz SI et al. The laminin alpha chains: expression, developmental transitions and chromosomal locations of alpha1-5, identification of heterotrimeric laminins 8–11 and cloning of a novel alpha3 isoform. *J Cell Biol* 1997;137:685–701.
11. Yurchenco PD. Basement Membranes: Cell Scaffoldings and Signaling Platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011;3:e004911
12. Hohenester E, Yurchenco PD. Laminins in basement membrane assembly. *Cell Adhesion & Migration* 2013;7:1,56–63
13. Ido H, Nakamura A, Kobayashi R et al. The requirement of the glutamic acid residue at the third position from the carboxyl termini of the laminin γ chains in integrin binding by laminins. *J Biol Chem* 2007;282:11144–11154
14. Smirnov SP, McDearmon EL, Li S et al. Contributions of the LG modules and furin processing to laminin-2 functions. *J Biol Chem* 2002;277:18928–18937. PMID:11886875
15. Nishiuchi R, Takagi J, Hayashi M et al. Ligand-binding specificities of laminin-binding integrins: a comprehensive survey of laminin-integrin interactions using recombinant $\alpha\beta$ 1, $\alpha\beta$ 1, $\alpha\beta$ 1 and $\alpha\beta$ 4 integrins. *Matrix Biol* 2006;25:189–197. PMID:16413178
16. Noakes PG, Miner JH, Gautam M et al. The renal glomerulus of mice lacking s-laminin/laminin beta 2: nephrosis despite molecular compensation by laminin beta 1. *Nat Genet* 1995;10:400–406
17. Abrahamson DR, Prettyman AC, Robert B, John PLSt. Laminin-1 reexpression in Alport mouse glomerular basement membranes. *Kidney Int* 2003;63:826–834
18. Aumailley M. The laminin family. *Cell Adhesion & Migration* 2013;7:1:48–55
19. Abrass CK, Hansen KM, Patton BL. Laminin α 4-Null Mutant Mice Develop Chronic Kidney Disease with Persistent Overexpression of Platelet-Derived Growth Factor *The Am J of Pathology* 2010;176(2):839–849

20. Suh JH, Jarad G, VanDeVoorde RG, Miner JH. Forced expression of laminin β 1 in podocytes prevents nephrotic syndrome in mice lacking laminin β 2, a model for Pierson syndrome. *PNAS* 2011;108(37):15348-15353
21. Lan HY, Chung AC. TGF-beta/Smad signaling in kidney disease. *Semin Nephrol* 2012;32:236-243
22. Ning L, Kurihara H, de Vega Laminin S et al. Regulates Age-Related Mesangial Cell Proliferation and Mesangial Matrix Accumulation through the TGF- β Pathway. *The Am J of Pathology* 2014;184(6):1683-1694
23. Hansen KM, Abrass CK. Laminin-8/9 is synthesized by rat glomerular mesangial cells and is required for PDGF-induced mesangial cell migration. *Kidney Int* 2003;64:110-118
24. Hibino S, Shibuya M, Engbring JA et al. Identification of an active site on the laminin β 5 chain globular domain that binds to CD44 and inhibits malignancy. *Cancer Res* 2004;64:4810-4816
25. Zhou Z, Doi M, Wang J et al. Deletion of laminin-8 results in increased tumor neovascularization and metastasis in mice. *Cancer Res* 2004;64:4059-4063
26. DeHahn KC, Gonzales M, Gonzalez AM et al. The β 4 laminin subunit regulates endothelial cell survival. *Exp Cell Res* 2004;294:281-289
27. Fischer E, Mougnot B, Callard P et al. Abnormal expression of glomerular basement membrane laminins in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transp* 2000;15:1956-1964
28. Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Терентьев ВП, Садовнича НА. Протеомный анализ мочи пациентов с хроническим гломерулонефритом. *Клиническая нефрология* 2012;5-6:28-32 [Gasanov MZ, Batiushin MM, Terent'ev VP, Sadovnichaja NA. Proteomnyj analiz mochi pacientov s hronicheskim glomerulonefritom. *Klinicheskaja nefrologija* 2012;5-6:28-32.]
29. Miner JH. The Glomerular Basement Membrane. *Exp Cell Res* 2012;318(9):973-978
30. Золотухин ПВ, Беланова АА, Лебедева ЮА. Клеточная физиология повреждения и восстановления почек. *Нефрология* 2015;19(5):17-22 [Zolotuhin PV, Belanova AA, Lebedeva JuA. Kletochnaja fiziologija povrezhdenija i vosstanovlenija pochek. *Nefrologija* 2015;19(5):17-22.]

Сведения об авторах:

Проф. Батюшин Михаил Михайлович
344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней №2. Тел.: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru
Prof. Batiushin, Mikhail M.
344022, Rostov-on-Don, the lane Nakhichevansky, 29. Rostov State Medical University, Department of internal diseases №2. Phone +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

Доц. Пасечник Дмитрий Геннадьевич
344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центральная научно-исследовательская лаборатория, руководитель лаборатории. Тел.: +7 928-900-98-74, E-mail: pathanob2@rambler.ru
Associate Professor, head of laboratory, Pasechnik Dmitry G.
344022, Rostov-on-Don, the lane Nakhichevansky, 29. Rostov State Medical University, Central research laboratory. Phone +7928-900-98-74, E-mail: pathanob2@rambler.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.04.2016 г.
Принята в печать: 30.06.2016 г.