

Избыточное образование конечных продуктов гликирования как возможная причина повышенного риска возникновения рестеноза после стентирования коронарных артерий у больных сахарным диабетом

С. Г. Козлов, З. А. Габбасов, С. В. Бязрова

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Пациенты с сахарным диабетом имеют повышенный риск возникновения рестеноза после стентирования коронарных артерий. Наличие хронической гипергликемии приводит к повышенному образованию и накоплению конечных продуктов гликирования. В ряде исследований была показана связь между повышенным уровнем конечных продуктов гликирования в крови больных сахарным диабетом и возникновением рестеноза. Одним из объяснений существования подобной связи является то, что в процессе образования конечных продуктов гликирования происходит изменение структуры белков, входящих в состав сосудистой стенки, приводящее к нарушению их функции. Наряду с этим, появилось множество свидетельств тому, что взаимодействие конечных продуктов гликирования с рецепторами к конечным продуктам гликирования на поверхности клеточных мембран может приводить к нарушению функции клеток и способствовать возникновению рестеноза. В экспериментах на животных было показано, что развитие рестеноза может быть предотвращено блокадой взаимодействия рецепторов к конечным продуктам гликирования с лигандами к ним с помощью растворимого рецептора к конечным продуктам гликирования.

Ключевые слова: рестеноз, сахарный диабет, конечные продукты гликирования, рецептор к конечным продуктам гликирования.

Excessive formation of advanced glycation end-products as a possible cause of increased risk of restenosis after coronary stenting in patients with diabetes mellitus

S. G. Kozlov, Z. A. Gabbasov, S. V. Byazrova

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

Patients with diabetes mellitus are at increased risk of restenosis after coronary artery stenting. Chronic hyperglycemia is associated with advanced glycation end products excessive production. There are data that in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus may be related to plasma level of advanced glycation end products. One of the reasons for this is that protein glycation by alteration of protein structure adversely affects their function. Another cause may be due to the interaction between advanced glycation end products and membrane-bound receptor for advanced glycation end-products. Experimental data indicate that blockade of receptor for advanced glycation end-products with soluble receptor for advanced glycation end-products resulted in significantly decreased of neointimal expansion after arterial injury.

Keywords: restenosis, diabetes mellitus, advanced glycation end products, receptor for advanced glycation end products.

Механизмы возникновения рестеноза после стентирования артерий

Рестеноз – повторное сужение коронарной артерии в месте установки стента, приводящее к уменьшению диаметра ее просвета более чем на 50%, которое возникает в процессе репарации артериальной стенки после ее повреждения во время транслюминальной коронарной ангиопластики [1]. Формирование неоинтимы поврежденной артерии происходит в результате миграции гладкомышечных клеток (ГМК) меди и в направлении поврежденной интимы, их пролиферации и синтеза внеклеточного матрикса. Избыточная пролиферация ГМК, а также избыточный синтез внеклеточного матрикса приводят к гиперплазии неоинтимы – основной причине возникновения рестеноза после стентирования артерии [2].

Раздувание баллона и установка стента приводят к дезэндотелизации и механическому повреждению интимы, меди, а в некоторых случаях и адвентиции артерии. Циркулирующие тромбоциты первыми из всех клеток крови связываются с субэндотелиальным матриксом. Активируясь и накапливаясь в месте повреждения, тромбоциты формируют тромб, который постепенно стабилизируется отложениями фибрина [3]. Миграция лейкоцитов в формирующийся очаг острого воспаления характеризуется очередностью, которая связана с одновременным появлением в зоне повреждения артериальной стенки молекул клеточной адгезии и хемокинов, специфичных для разных лейкоцитов. Первыми в очаг воспаления мигрируют нейтрофилы. Через небольшой промежуток в зону повреждения начинают мигрировать моноциты, где они трансформируются в макрофаги. Нейтрофилы перестают обнаруживать в тканях, окружающих стент, через 30 дней после его имплантации [4] и с течением времени макрофаги начинают преобладать в инфильтрате [4, 5]. Последними, позже нейтрофилов и моноцитов, в очаге воспаления обнаруживают лимфоциты [6].

По мере затухания острой фазы воспаления, на первый план выходят репаративные процессы, включающие пролиферацию эндотелиальных и ГМК, ограничение апоптоза клеток, синтез и накопление компонентов внеклеточного матрикса, восстановление микроархитектуры ткани посредством усиления межклеточных взаимодействий и взаимодействий клеток с формируемым внеклеточным матриксом. По мере увеличения уровня факторов роста и снижения уровня ингибиторов роста, находящиеся в меди артерий ГМК активизируются и переходят из состояния покоя в синтетически-пролиферативную стадию активности [7]. Они утрачивают миозиновые фибриллы, теряют способность к сократимости и начинают пролиферировать. Стимуляторами пролиферации выступают факторы роста, образующиеся главным образом из тромбоцитов, лейкоцитов и ГМК.

Важным регулятором пролиферации ГМК является продуцируемый активированными тромбоцитами тромбоцитарный фактор роста. Среди лейкоцитов главным источником регуляторов пролиферации выступают макрофаги. Сами по себе активированные ГМК так же выделяют факторы роста, которые могут воздействовать на окружающие ГМК клетки, вызывая их пролиферацию и миграцию. Размножившиеся ГМК мигрируют из меди в направлении поврежденной интимы, где возникает вторая волна их пролиферации. Кроме ГМК источником клеток формирующейся неоинтимы могут выступать мигрирующие в неоинтиму и дифференцирующиеся в миофибробласты фибробласты адвентиции и поступающие в кровоток в ответ на повреждение сосудистой стенки клетки-предшественники ГМК костномозгового происхождения [7].

Со временем, прошедшим от имплантации стента, пролиферация ГМК начинает стихать, и синтез внеклеточного матрикса становится преобладающим процессом. Это приводит к изменению состава формирующейся неоинтимы. В ней падает содержание клеточных элементов [8, 9] и растет объем внеклеточного матрикса, который состоит из различных типов коллагена и гелеобразного основного вещества, содержащего протеогликаны и гиалуроновую кислоту [10]. Синтез внеклеточного матрикса осуществляется ГМК неоинтимы и регулируется разнообразными биологически активными веществами. Важная роль в синтезе внеклеточного матрикса принадлежит тромбоцитарному фактору роста. При репарации ткани происходит не только синтез нового коллагена, но и деградация остатков старого внеклеточного матрикса, что достигается путем стимуляции экзоцитоза и активности различных протеаз [11]. Пик активности формирования неоинтимы отмечается через 6–12 месяцев после установки стента [6], что объясняет максимальную частоту возникновения клинических проявлений рестеноза именно в эти сроки.

Наряду с пролиферацией ГМК, восстановление стенки артерии сопровождается пролиферацией эндотелиальных клеток. Исследование тканей из места установки стентов выявило, что полное покрытие неоинтимы эндотелиальными клетками происходит не ранее, чем через три месяца после имплантации стента [8]. Имплантация стентов с лекарственным покрытием увеличивает сроки восстановления эндотелия и может являться причиной возникновения позднего тромбоза [12].

Импантированный стент представляет для организма неметаболизируемое инородное тело, что на фоне развернувшихся процессов репарации создает условия для возникновения хронического воспаления. Хроническому воспалению, развившемуся в стенке артерии после имплантации стента, отводят ключевую роль в возникновении рестеноза [13]. Переход острого воспаления в хроническое и его поддержание не возможно без участия макрофагов. Макрофаги в месте воспаления являются

мощным источником стимуляторов пролиферации и синтетической активности ГМК, следствием чего может явиться их избыточная пролиферация, а также избыточный синтез внеклеточного матрикса. Инфильтрация макрофагами тканей, полученных из места возникновения рестеноза, была продемонстрирована в ряде патоморфологических исследований, при этом, количество макрофагов, обнаруживаемое в единице объема ткани, коррелировало с толщиной интимы в месте развития рестеноза [14–16].

Избыточное образование конечных продуктов гликирования и риск возникновения рестеноза у больных сахарным диабетом

Связь между наличием сахарного диабета (СД) и возникновением рестеноза является общепризнанной. СД является наиболее значимым клиническим фактором риска развития рестеноза у больных, подвергшихся коронарной ангиопластике. Причины существования связи между наличием СД и возникновением рестеноза остаются невыясненными. Основным проявлением СД является гипергликемия. Восстанавливающие сахара могут вступать в реакцию без участия ферментов (неферментативное гликирование) с аминокислотами белков, в результате чего образуются нестабильные основания Шиффа, которые преобразуются в более стабильные продукты Амадори. В процессе дальнейших реакций продукты Амадори превращаются в необратимые соединения – конечные продукты гликирования (КПГ) [17]. Наличие хронической гипергликемии у больных СД приводит к повышенному образованию и накоплению КПГ. Их обнаруживают в циркулирующей крови и различных тканях, в том числе в стенках артерий [18]. В ряде исследований была показана связь между повышенным уровнем КПГ в крови больных СД и развитием микро- и макрососудистых осложнений [19–21], а также возникновением рестеноза [22, 23].

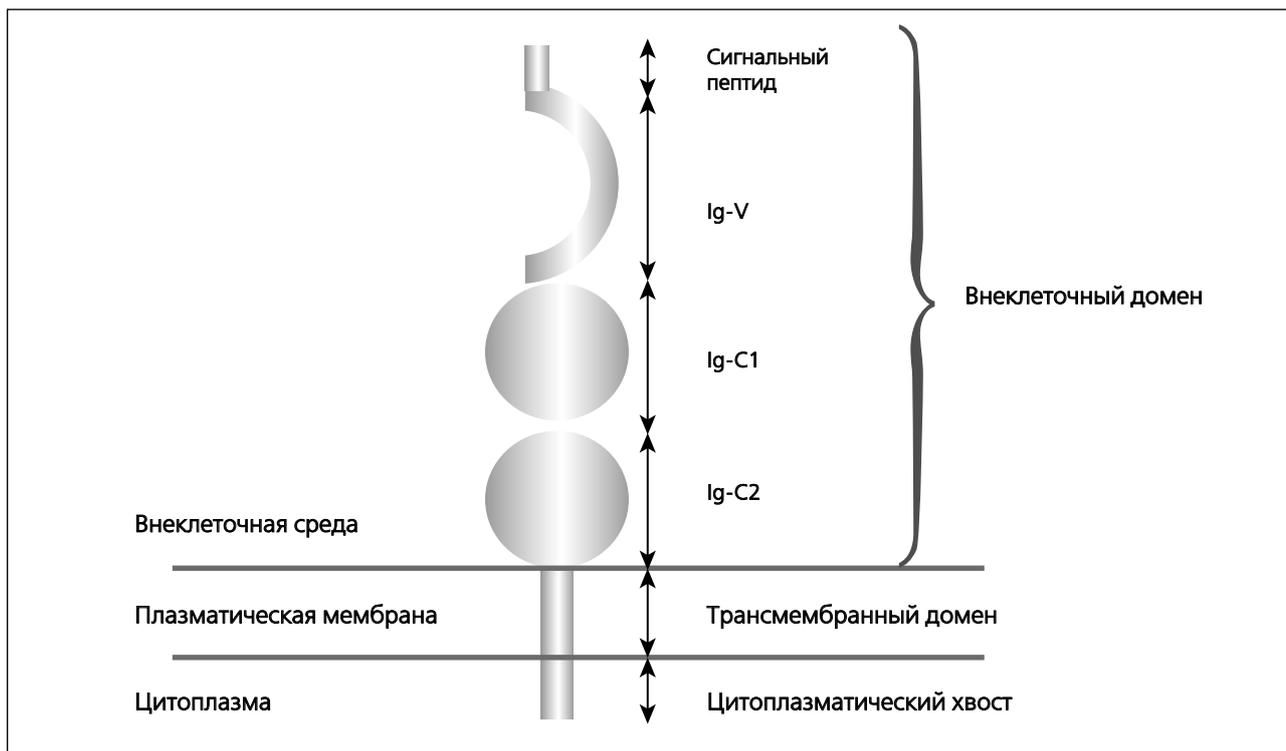
Одним из объяснений существования подобной связи является то, что в процессе образования КПГ происходит изменение структуры белков, входящих в состав сосудистой стенки, приводящее к нарушению их функции [24]. В том числе, изменение структуры коллагена может нарушать восстановление сосудистой стенки после ее повреждения у больных СД [25]. Изменения структуры белков носят необратимый характер и не уменьшаются при коррекции гипергликемии у больных СД. КПГ могут инактивировать оксид азота, который является эндотелиальным фактором релаксации и оказывает антипролиферативное влияние на ГМК стенки сосуда [26, 27]. Наряду с этим, появилось множество свидетельств тому, что взаимодействие КПГ с рецепторами к КПГ на поверхности клеточных мембран может приводить к нарушению функции

клеток и способствовать возникновению разнообразных патологических процессов.

Участие рецепторов к конечным продуктам гликирования в возникновении рестеноза у больных сахарным диабетом

Рецептор к КПГ – белок суперсемейства иммуноглобулинов, относящийся к классу мембранных рецепторов, впервые был выделен и описан в 1992 году как рецептор, способный связываться с разнообразными молекулами, образующимися в результате неферментативного гликирования белков [28]. Впоследствии было выявлено, что наряду с КПГ, рецепторы к КПГ могут связываться с другими лигандами (белки семейства S100, амфотерин, $\beta 2$ интегрин Mac-1, бета-амилоидный белок) [29, 30]. Рецептор к КПГ состоит из экстрацеллюлярного домена, трансмембранного домена и короткого цитоплазматического хвоста [31] (рис. 1). В нормальных физиологических условиях биосинтез рецепторов к КПГ низкий, за исключением легочной ткани [28, 32]. Биосинтез рецепторов к КПГ может быстро и драматично увеличиваться в разных типах клеток в ответ на увеличение количества лигандов к ним при возникновении различных патофизиологических состояний [33]. В том числе, биосинтез рецепторов к КПГ увеличивается в клетках крови и клетках сосудистой стенки, играющих ключевую роль в возникновении воспалительной реакции и в восстановлении поврежденных тканей, в ответ на увеличение уровня лигандов к рецептору к КПГ, которое происходит при повреждении сосудистой стенки [34, 35]. Накопление лигандов к рецептору к КПГ [36] и, как следствие этого, увеличение биосинтеза рецепторов к КПГ происходит при СД [37]. Программируемый биосинтез рецепторов к КПГ обнаруживают в нейтрофилах [38], моноцитах [37, 39], макрофагах [40], Т-лимфоцитах [41], эозинофилах [42], эндотелиальных клетках [40, 43], а также ГМК [40, 43]. Взаимодействие рецепторов к КПГ с лигандами приводит к разнообразным клеточным ответам, которые зависят не только от того, какие лиганды связываются с рецепторами, но и от концентрации лигандов, а также типа клеток, осуществляющих синтез рецепторов к КПГ.

Рецепторы к КПГ оказывают влияние на развитие воспалительной реакции, возникающей в ответ на повреждение стенки артерии, и на ее последующее восстановление. Синтез рецепторов к КПГ увеличивается активированным эндотелием [44]. Их последующее взаимодействие с лигандами опосредует адгезию и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Подтверждением подобного факта является исследование Frommhold D. и соавт., в котором было показано, что взаимодействие рецепторов к КПГ эндотелия с интегрином альфа М $\beta 2$ (Mac-1) лейкоцитов при развитии острой воспалительной реакции в сосудистой стенке способствует их адгезии к эндотелию [45]. Адгезии и миграции

Рис. 1. Рецептор к конечным продуктам гликирования

Примечание: Ig-V – домен иммуноглобулина V-типа; Ig-C1 – домен иммуноглобулина C1-типа; Ig-C2 – домен иммуноглобулина C2-типа.

лейкоцитов в очаг воспаления способствует так же взаимодействие лигандов с рецепторами к КПГ лейкоцитов. Гибель клеток сопровождается пассивным выделением из них во внеклеточное пространство белка амфотерина (или HMGB1), который связываясь с рецептором Мас-1 нейтрофилов, способствует их адгезии и миграции в поврежденную ткань. В исследовании Orlova V.V. и соавт., было показано, что для взаимодействия HMGB1 с Мас-1, на поверхности нейтрофилов необходимо присутствие рецепторов к КПГ [46]. В другом эксперименте было выявлено, что амфотерин участвует так же в миграции моноцитов, которая ингибировалась блокированием рецепторов к КПГ [47]. Взаимодействие амфотерина с рецепторами к КПГ макрофагов сопровождается продукцией ими провоспалительных цитокинов [48]. Сохранение активности рецепторов к КПГ поддерживает воспалительную реакцию и способствует возникновению хронического воспаления [49], играющего ключевую роль в возникновении рестеноза. Повреждение артериальной стенки сопровождается увеличением синтеза рецепторов к КПГ ГМК [34]. Взаимодействие рецепторов к КПГ с лигандами стимулирует пролиферацию и миграцию ГМК, а также синтез ГМК внеклеточного матрикса [34, 35, 50, 51]. Высказано предположение о том, что рецепторы к КПГ принимают важное участие в регулировании процессов восстановления поврежденных тканей [33].

Избыточная концентрация лигандов к рецепторам к КПГ и взаимодействие лигандов с ними могут приводить к неблагоприятным последствиям, способствуя возникновению хронического воспаления и избыточному пролиферативному ответу.

Повышенное образование лигандов к рецептору к КПГ у больных СД, обусловленное этим повышением увеличение синтеза рецепторов к КПГ лейкоцитами и клетками артериальной стенки, а также последующее взаимодействие лигандов с рецепторами к КПГ на поверхности этих клеток создает неблагоприятный фон, который при повреждении стенки артерии может инициировать клеточные процессы, способствующие возникновению рестеноза при этом заболевании. Одним из таких процессов является избыточная пролиферация ГМК. Более высокая пролиферативная активность культивируемых ГМК больных СД в сравнении с ГМК пациентов без СД была выявлена в исследовании Oikawa S. и соавт. [52, 53]. Подобная закономерность была обнаружена в отношении культивируемых ГМК животных с СД [54–56]. Отчасти, более высокая пролиферативная активность ГМК при СД может быть связана с взаимодействием рецепторов к КПГ на поверхности ГМК с КПГ, что было показано в работе R. Wang и соавт. [57]. Наряду с более высоким исходным (до каких-либо вмешательств) содержанием лигандов к КПГ в организме больных СД в сравнении с пациентами без СД, поврежде-

ние стенки артерии на фоне СД может приводить к большому накоплению лигандов и к большому синтезу рецепторов к КПГ в меди и формирующейся неоинтимае, что было продемонстрировано в эксперименте на животных [35].

Возникновению рестеноза способствует наличие в месте имплантации стента очага хронического воспаления, в развитии которого ведущую роль отводят макрофагам. Исследование коронарных артерий внезапно умерших больных СД обнаружило у них в сравнении с пациентами без СД более выраженную инфильтрацию стенок артерий лейкоцитами в области атеросклеротических бляшек, что может свидетельствовать о более выраженной воспалительной реакции [58]. По мнению авторов, более выраженная инфильтрация лейкоцитами у больных СД связана с повышенным синтезом у них белка S100A12, который является лигандом к рецепторам к КПГ и, связываясь с ними, опосредует активацию и миграцию моноцитов/макрофагов в очаг воспаления. Кроме того, в исследовании Kirstein M. и соавт. было показано, что КПГ являются хемоаттрактантами для моноцитов и способствуют их миграции в сосудистую стенку. Последующее взаимодействие моноцитов с содержащим КПГ матриксом сопровождается продукцией тромбоцитарного фактора роста – стимулятора пролиферации ГМК и продукции экстрацеллюлярного матрикса [59]. Принимая во внимание результаты этого исследования, можно предположить, что имплантация стента у больных СД может быть сопряжена, в сравнении с пациентами без СД, с более высоким риском возникновения рестеноза, так как эндоваскулярное вмешательство будет осуществляться в том месте, где уже имеется хроническое воспаление. Данные подтверждающие участие рецепторов к КПГ в возникновении рестеноза при СД были получены в экспериментах на животных, у которых развитие рестеноза предотвращалось блокадой взаимодействия рецепторов к КПГ с лигандами с помощью растворимого рецептора к КПГ [34, 35, 60].

Растворимый рецептор к конечным продуктам гликирования и возникновение рестеноза

Существует несколько изоформ рецептора к КПГ, которые могут быть продуктами альтернативного сплайсинга mPDK, кодирующих синтез полноценных рецепторов к КПГ, а также получаться в результате протеолитического отщепления экстраклеточной части рецепторов к КПГ под действием ADAM-протеаз – семейства белковых пептидаз, отщепляющих внеклеточный фрагмент мембранных белков [31, 32, 61–63]. Одна из изоформ (esRAGE), образующихся в результате альтернативного сплайсинга, а также изоформа (sRAGE), образующаяся в результате протеолитического отщепления, являются растворимыми изоформами

и обозначаются термином растворимый рецептор к КПГ (sRAGE). У обеих растворимых изоформ, в отличие от полноценного рецептора к КПГ, отсутствует трансмембранный и цитоплазматический домен. Механизмы, участвующие в регулировании образования растворимого рецептора к КПГ, остаются невыясненными. По данным трехлетнего наблюдения Bower J.K. и соавт., уровень растворимого рецептора к КПГ является достаточно стабильной величиной, и однократное определение уровня рецептора может быть использовано в исследованиях по оценке риска развития неблагоприятных событий [64].

Растворимый рецептор к КПГ может выступать в качестве рецептора-ловушки для лигандов к рецептору к КПГ, тем самым блокируя взаимодействие лигандов с рецепторами к КПГ [38]. Результатом этого блокирования является предотвращение нежелательных последствий взаимодействия лигандов с рецепторами к КПГ. В экспериментальных работах на животных было продемонстрировано, что введение им растворимого рецептора к КПГ тормозит формирование неоинтимы артерий, которые подверглись деэндоотелизации с помощью баллона [34, 35, 60], и сопровождается подавлением пролиферации и миграции ГМК, а также синтеза белков внеклеточного матрикса [34, 35]. Подавление формирования неоинтимы артерий отмечалось вне зависимости от наличия у животных СД.

Результаты проведенных исследований позволили предложить определение уровня растворимого рецептора к КПГ для оценки риска развития неблагоприятных сердечнососудистых событий, в том числе, возникновения рестеноза после стентирования коронарных артерий. В исследовании McNair E.D. и соавт. было включено 46 пациентов с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, подвергшихся коронарному стентированию с помощью стентов без лекарственного покрытия. Больные, у которых развился рестеноз, имели более низкий уровень растворимого рецептора к КПГ в сравнении с пациентами, у которых рестеноза не было выявлено [65]. У больных с рестенозом после стентирования отмечалось снижение уровня растворимого рецептора к КПГ в сравнении с исходным уровнем, в то время как у больных без рестеноза уровень растворимого рецептора к КПГ достоверно не менялся.

Результаты исследований, касающиеся как уровня растворимого рецептора к КПГ у больных СД 2 типа, так и связи между уровнем растворимого рецептора к КПГ и развитием рестеноза после коронарного стентирования, носят противоречивый характер. Сообщается как о более высоком уровне [66], так и о более низком уровне [37] растворимого рецептора к КПГ у этой категории больных в сравнении с пациентами без СД. В ряде исследований у больных СД обнаруживают прямую связь между синтезом клетками рецептора к КПГ и уровнем растворимого рецептора к КПГ, а также между уровнем

КПГ и уровнем растворимого рецептора к КПГ [67]. В то время как в других исследованиях сообщается об обратной связи [37]. Согласно результатам исследования Shen Y. и соавт., более низкий уровень растворимого рецептора к КПГ сопряжен с менее благоприятными клиническими результатами коронарного стентирования стентами покрытыми сиролимусом у пациентов СД 2 типа [68]. Аналогичные данные были получены в другом исследовании [69]. Согласно этим данным, у больных СД 2 типа имеется прямая связь между уровнем растворимого рецептора к КПГ и возникновением рестеноза [70].

Исходя из результатов экспериментальных исследований, в которых было продемонстрировано, что введение растворимого рецептора к КПГ мышам с СД подавляет возникновение и прогрессирование атеросклероза [71–73], а также тормозит формирование неоинтимы [34, 35], логично было бы предположить, что более низкий уровень растворимого рецептора к КПГ должен быть связан с более высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Подобная закономерность отмечена во многих исследованиях, касающиеся связи между уровнем растворимого рецептора к КПГ и прогнозом хронических воспалительных заболеваний [74]. Почему результаты исследований различных авторов по изучению связи между уровнем растворимого рецептора к КПГ и развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных СД отличны, остается непонятным. Прямую связь между риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и уровнем растворимого рецептора к КПГ у этой категории пациентов ряд исследователей пытаются объяснить тем, что наличие СД сопряжено с повышенным синтезом рецепторов к КПГ в ответ на избыточное образование КПГ и увеличением активности матриксных металлопротеиназ, отщепляющих внеклеточную часть у рецепторов к КПГ. Соответственно, чем больше образуется КПГ, тем больше синтезируется рецепторов к КПГ и увеличивается уровень растворимого рецептора к КПГ. Однако, из-за большого числа рецепторов к КПГ, количество образуемого растворимого рецептора к КПГ недостаточно для нейтрализации взаимодействия рецепторов к КПГ с их лигандами, что и приводит к неблагоприятным последствиям [75]. Подобное объяснение, тем не менее, не представляется убедительным. При других хронических заболеваниях так же повышено образование лигандов к рецептору к КПГ и активность матриксных металлопротеиназ, однако, повышения уровня растворимого рецептора к КПГ не отмечаются.

Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что избыточное образование КПГ у больных СД может быть ответственным за повышенный риск возникновения рестеноза после имплантации стентов. Это может быть обусловлено как изменением в результате неферментативного

гликирования структуры белков сосудистой стенки, приводящих к нарушению их функции, так и повышенным синтезом рецепторов к КПГ клетками крови и сосудистой стенки, принимающих участие в развитии воспаления и восстановлении стенки артерии после ее повреждения. Обусловленное имплантацией стента повреждение стенки артерии само по себе приводит к росту количества лигандов к рецепторам к КПГ и, как следствие этому, увеличению синтеза рецепторов к КПГ. Это увеличение на фоне уже повышенного синтеза рецепторов к КПГ у больных СД может оказаться настолько выраженным, что последующее взаимодействие избыточного числа рецепторов с лигандами к ним может привести к избыточной пролиферации ГМК и избыточному синтезу внеклеточного матрикса – основному механизму возникновения рестеноза после имплантации стентов. Важная роль рецепторов к КПГ в возникновении рестеноза была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях на животных, в которых блокирование рецепторов к КПГ с помощью растворимого рецептора к КПГ ингибировало формирование неоинтимы. Наряду с перспективой использования растворимого рецептора к КПГ для предотвращения возникновения рестеноза, предпринимаются попытки оценки уровня растворимого рецептора к КПГ для прогнозирования развития рестеноза у больных СД, однако имеющиеся на этот счет данные немногочисленны и носят противоречивый характер.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, Chambers CE, Ellis SG, Guyton RA, Hollenberg SM, Khot UN, Lange RA, Mauri L, Mebran R, Moussa ID, Mukherjee D, Nallamothu BK, Ting HH. ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574-651.
2. Chaabane C, Otsuka F, Virmani R, Bochaton-Piallat M-L. Biological responses in stented arteries. *Cardiovasc Res*. 2013;99:353-63.
3. Massberg S, Konrad I, Bultmann A, Schulz C, Munch G, Peluso M, Lorenz M, Schneider S, Besta F, Muller I, Hu B, Langer H, Kremmer E, Rudelius M, Heinzmann U, Ungerer M, Gawaz M. Soluble glycoprotein VI dimer inhibits platelet adhesion and aggregation to the injured vessel wall in vivo. *FASEB J*. 2004;18:397-99.
4. Farb A, Sangiorgi G, Carter AJ, Virginia M, Walley VM, Edwards WD, Schwartz RS, Virmani R. Pathology of Acute and Chronic Coronary Stenting in Humans. *Circulation*. 1999;99:44-52.
5. Welt FG, Tso C, Edelman ER, Kjelsberg MA, Kjelsberg MA, Paolini JF, Seifert P, Rogers C. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury. *Vasc Med*. 2003;8:1-7.
6. Virmani R, Kolodgie FD, Farb A, Lafont A. Drug eluting stents: are human and animal studies comparable? *Heart*. 2003;89:133-8.
7. Marx SO, Totary-Jain H, Marks AR. Vascular smooth muscle cell proliferation in restenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(1):104-11.
8. Grewe PH, Deneke T, Macbraoui A, Barmeyer J, Müller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(1):157-63.
9. Chung IM, Gold HK, Schwartz SM, Ikari Y, Reidy MA, Wight TN. Enhanced extracellular matrix accumulation in restenosis of coronary arteries after stent deployment. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2072-81.
10. Farb A, Kolodgie FD, Hwang J-Y, Burke AP, Tefera K, Weber DK, Wight TN, Virmani R. Extracellular Matrix Changes in Stented Human Coronary Arteries. *Circulation*. 2004;110:940-7.
11. Osberov AB, Gotba L, Cheema AN, Beiping Q, Strauss BH. Proteins mediating collagen biosynthesis and accumulation in arterial repair: novel targets for anti-restenosis therapy. *Cardiovasc Res*. 2011;91:16-26.
12. Finn AV, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie FD, Mont EK, Gold HK, Virmani R. Vascular responses to drug eluting stents: importance of delayed healing. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1500-10.
13. Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1769-76.
14. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation*. 2002;105:2974-80.
15. Nakano M, Otsuka F, Yabagi K, Sakakura K, Kutys R, Ladich ER, Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Human autopsy study of drug-eluting stents restenosis: histomorphological predictors and neointimal characteristics. *Eur Heart J*. 2013;34:3304-13.
16. Moreno PR, Bernardi VH, Lyppez-Cuellar J, Newell JB, McMellon C, Gold HK, Palacios IF, Fuster V, Fallon GT. Macrophage infiltration predicts reestenosis after coronary interventions in patients with unstable angina. *Circulation*. 1996;94(12):3098-102.
17. Wautier J-L and Schmidt AM. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ Res*. 2004;95:233-8.
18. Negre-Salvayre A, Salvayre R, Augü N, Pamplona R, Portero-Otin M. Hyperglycemia and Glycation in Diabetic Complications Antioxidants & Redox Signaling. 2009;11(12):3071-109.
19. Aso Y, Inukai T, Tayama K. Serum concentrations of advanced glycation endproducts are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2000;37(2):87-92.
20. Kilbodd BK, Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, Torjesen PA, Hanssen KF, Laakso M. Increased serum levels of advanced glycation endproducts predict total, cardiovascular and coronary mortality in women with type 2 diabetes: a population-based 18 year follow-up study. *Diabetologia*. 2007;50(7):1409-17.
21. Kilbodd BK, Berg TJ, Birkeland KI, Thorsby P, Hanssen KF. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care*. 1999;22:1543-8.
22. Choi EY, Kwon HM, Ahn CW, Lee GT, Joung B, Hong BK, Yoon YW, Kim D, Byun KH, Kang TS, Yoon SJ, Kwon SW, Lee SJ, Park JK, Kim HS. Serum levels of advanced glycation end products are associated with in-stent restenosis in diabetic patients. *Yonsei Med J*. 2005;46:78-85.
23. Spadaccio C, Patti G, De Marco F, Coccia R, Di Domenico F, Pollari F, Zanzonico R, Pettinari M, Lusini M, Di Sciascio G, Covino E, Chello M. Usefulness of preprocedural levels of advanced glycation end products to predict restenosis in patients with controlled diabetes mellitus undergoing drug-eluting stent implantation for stable angina pectoris (from the Prospective ARMYDA-AGEs Study). *Am J Cardiol*. 2013;112(1):21-6.

24. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*. 1992;15:1835-43.
25. Avery NC, Bailey AJ. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol Biol (Paris)*. 2006;54:387-95.
26. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest*. 1991;87:432-8.
27. Hogan MA, Bucala R. Advanced glycosylation endproducts block the antiproliferative effect of nitric oxide. *J Clin Invest*. 1992;90:1110-5.
28. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, Yan SD, Wang F, Pan YC, Elliston K, Stern D, Shaw A. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992;267:14998-15004.
29. Cohen MM. Perspectives on RAGE signaling and its role in cardiovascular disease. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2013;161(10):2750-5.
30. Fritz G. RAGE: a single receptor fits multiple ligands. *Trends Biochem Sci*. 2011;36: 625-32.
31. Kalea AZ, Schmidt AM, Hudson BI. RAGE: a novel biological and genetic marker for vascular disease. *Clin Sci (Lond)*. 2009;116:621-37.
32. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S, Petrova RG, Abedin MD J, Li H, Yasui K, Takeuchi M, Makita Z, Takasawa S, Okamoto H, Watanabe T, Yamamoto H. Novel splice variants of the receptor for advanced glycation end-products expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. *Biochem J*. 2003;370:1097-109.
33. Sorci G, Riuizi F, Giambanco I, Donato R. RAGE in tissue homeostasis, repair and regeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1833(1):101-9.
34. Sakaguchi T, Yan SF, Yan SD, Belov D, Rong LL, Sousa M, Andrassy M, Marso SP, Duda S, Arnold B, Liliensiek B, Nawroth PP, Stern DM, Schmidt AM, Naka Y. Central role of RAGE-dependent neointimal expansion in arterial restenosis. *J Clin Invest*. 2003;111:959-72.
35. Zhou Z, Wang K, Penn MS, Marso SP, Lauer MA, Forudi F, Zhou X, Qu W, Lu Y, Stern DM. Receptor for AGE (RAGE) mediates neointimal formation in response to arterial injury. *Circulation*. 2003;107(17):2238-43.
36. Kosaki A, Hasegawa T, Kimura T, Iida K, Hitomi J, Matsubara H, Mori Y, Okigaki M, Toyoda N, Masaki H, Inoue-Shibata M, Nishikawa M, Iwasaka T. Increased plasma S100A12 (EN-RAGE) levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(11):5423-8.
37. Tam XHL, Shiu SWM, Leng L, Bucala R, Betteridge DJ, Tan KCB. Enhanced expression of receptor for advanced glycation end-products is associated with low circulating soluble isoforms of the receptor in Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2011;120(2):81-9.
38. Collison KS, Parhar RS, Saleh SS, Meyer BF, Kwaasi AA, Hammami MM, Schmidt AM, Stern DM, Al-Mobanna FA. RAGE-mediated neutrophil dysfunction is evoked by advanced glycation end products (AGEs). *J Leukoc Biol*. 2002;71(3):433-44.
39. Schmidt AM, Yan SD, Brett J, Mora R, Nowygrad R, Stern D. Regulation of human monocuclear phagocyte migration by cell surface-binding proteins for advanced glycation end products. *J Clin Invest*. 1993;91:2155-68.
40. Brett J, Schmidt AM, Yan SD, Zou YS, Weidman E, Pinsky D, Nowygrad R, Neeper M, Przysiecki C, Shaw A, Migheli A, Stern D. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *Am J Pathol*. 1993;143:1699-712.
41. Akirav EM, Preston-Hurlburt P, Garyu J, Henegariu O, Clynes R, Schmidt AM, Herold KC. RAGE expression in human T cells: a link between environmental factors and adaptive immune responses. *PLoS One*. 2012;7(4):e34698.
42. Curran CS, Bertics PJ. Human eosinophils express RAGE, produce RAGE ligands, exhibit PKC-delta phosphorylation and enhanced viability in response to the RAGE ligand, S100B. *Int Immunol*. 2011;23:713-28.
43. Harja E, Bu DX, Hudson BI, Chang JS, Shen X, Hallam K, Kalea AZ, Lu Y, Rosario RH, Oruganti S, Nikolla Z, Belov D, Lalla E, Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. Vascular and inflammatory stresses mediate atherosclerosis via RAGE and its ligands in apoE^{-/-} mice. *J Clin Invest*. 2008;118(1):183-94.
44. Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J Leukoc Biol*. 2013;94:55-68.
45. Frommhold D, Kamphues A, Hepper I, Pruenster M, Lukic IK, Socher I, Zablotskaya V, Buschmann K, Lange-Sperandio B, Schymeinsky J, Ryschich E, Poeschl J, Kupatt C, Nawroth PP, Moser M, Walzog B, Bierhaus A, Sperandio M. RAGE and ICAM-1 cooperate in mediating leukocyte recruitment during acute inflammation in vivo. *Blood*. 2010;116:841-9.
46. Orlova VV, Choi EY, Xie C, Chavakis E, Bierhaus A, Ibanus E, Ballantyne CM, Gabmberg CG, Bianchi ME, Nawroth PP, Chavakis T. A novel pathway of HMGB1-mediated inflammatory cell recruitment that requires Mac-1-integrin. *EMBO J*. 2007;26:1129-39.
47. Roubiainen A, Kuja-Panula J, Wilkman E, Pakkanen J, Stenfors J, Tuominen RK, Lepöntalo M, Carpén O, Parkkinen J, Rauvala H. Regulation of monocyte migration by amphoterin (HMGB1). *Blood*. 2004;104:1174-82.

48. Kokkola R, Andersson A, Mullins G, Ostberg T, Treutiger CJ, Arnold B, Nawroth P, Andersson U, Harris RA, Harris HE. RAGE is the major receptor for the proinflammatory activity of HMGB1 in rodent macrophages. *Scand J Immunol.* 2005;61:1-9.
 49. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, Stern D. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res.* 1999;84:489-97.
 50. Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease. *Expert Rev Mol Med.* 2009;11:e9.
 51. Gruzinger G, Schmebl J, Bantleon R, Keblbach R, Mehra T, Claussen C, Wiesinger B. Decreased neointimal extracellular matrix formation in RAGE-knockout mice after microvascular denudation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2012;35:1439-47.
 52. Oikawa S, Hayasaka K, Hashizume E, Kotake H, Midorikawa H, Sekikawa A, Kikuchi A, Toyota T. Human arterial smooth muscle cell proliferation in diabetes. *Diabetes.* 1996;45 Suppl 3:S114-6.
 53. Faries PL, Rohan DI, Takabara H, Wyers MC, Contreras MA, Quist WC, King GL, Logerfo FW. Human vascular smooth muscle cells of diabetic origin exhibit increased proliferation, adhesion, and migration. *J Vasc Surg.* 2001;33:601-7.
 54. Absber PM, Schneider DJ, Baldor LC, Russell JC, Sobel BE. Increased proliferation of explanted vascular smooth muscle cells: a marker presaging atherogenesis. *Atherosclerosis.* 1997;131(2):187-94.
-