

Tryptaza — wskaźnik aktywności komórki tucznej w ostrych zespołach wieńcowych

Władysław Sinkiewicz

Oddział Kardiologii z Zakładem Nieinwazyjnej Diagnostyki Kardiologicznej Szpitala Wojewódzkiego im. dr. J. Bizuela w Bydgoszczy

Tryptase — marker of mastocyte activity in acute coronary syndromes

Introduction: *The amount of mastocytes in coronary arteries increases along with atherosclerosis progression. Higher quantity of these cells is met in coronary arteries, especially in ruptured atheromatous plaques. Tryptase that is almost exclusively produced in mastocytes, allows estimating real activity of these cells. The aim of the study was an evaluation of tryptase serum concentration in patients with acute coronary syndromes (ACS).*

Material and methods: *136 patients with negative personal and family allergic history (average age 55.4) were enrolled to the study: acute myocardial infarction (n = 78) and unstable angina pectoris (n = 58). The control group consisted of healthy individuals (n = 28). The tryptase serum levels were estimated in all patients (UniCAP).*

Results: *The highest tryptase concentration was noted in patients with unstable angina in comparison to patients with myocardial infarction (p < 0.05) and control group (p < 0.001). We observed higher tryptase concentrations at men than women. We did not notice any difference in medium serum concentration between patients hospitalised before and after 3 hours from the beginning of anginal pain. Patients with myocardial infarction and fatal course of the disease or complications presented higher serum levels of tryptase which were not statistically significant.*

Conclusions: *Increased tryptase level in some patients, not noted in group of healthy individuals, may show the mastocytes activity in group with acute coronary syndromes and become a marker of effectiveness of atheromatous plaque stabilization therapy.*

It seems however, that more sensitive and specific methods defining mastocyte activity are desirable. (Folia Cardiol. 2002; 9: 209–215)

mastocytes, tryptase, acute coronary syndrome

Wstęp

Przeprowadzone w ostatnich latach obserwacje wskazują, że w rozwoju zmian miażdżycowych biorą udział zarówno komórki, jak i humoralne procesy odpornościowe [1–3]. Obecność komórek tucznych w ogniskach miażdżycowych, obok zaktywowanych limfocytów T, składników dopełniacza, makrofagów i cytokin, ukazała ich rolę jako jednych z głównych komórek w rozwoju miażdżycy [4, 5]. Liczba tych komórek znajdujących zarówno w przydan-

Adres do korespondencji: Dr med. Władysław Sinkiewicz
Oddział Kardiologii Szpitala Wojewódzkiego im. dr. J. Bizuela
ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz
Nadesłano: 4.04.2002 r. Przyjęto do druku: 12.04.2002 r.

Praca finansowana ze środków Fundacji na Rzecz Rozwoju
Kardiologii Szpitala Wojewódzkiego im. dr. J. Bizuela
w Bydgoszczy.

ce naczyń, jak również między miocytami i w błonie wewnętrznej [6], wzrasta z progresją miażdżycy, przy czym większą liczbę mastocytów obserwowano w miejscach pękniętych blaszek miażdżycowych [7–9]. Kaartinen i wsp. stwierdzili zwiększoną ich liczbę w pękniętych blaszkach u chorych z niestabilną dławicą piersiową [10]. Obecność mastocytów stwierdzano również w miejscach wapnienia blaszek miażdżycowych [11] oraz w sąsiedztwie kapilarów wnikających do naczyń w miejscach już nawet wczesnego rozwoju miażdżycy [12].

Przypuszcza się, że istnieje wiele związków między rozwojem miażdżycy oraz powikłań zakrzepowych a stężeniem immunoglobuliny E (IgE) i pobudzeniem antygenowym komórek tucznych [13]. Obecność mastocytów w obrębie i wokół naczyń wieńcowych może wskazywać, że krążące różne aktywne substancje, alergeny i leki mogą stosunkowo łatwo wchodzić w reakcje z tymi komórkami [14]. Stwierdzono, że w wyniku miejscowej stymulacji antygenowej komórek tucznych może dojść w ścianie naczynia tętniczego do powstania komórek piankowatych poprzez wychwyt cząstek LDL z udziałem makrofagów [15–17]. Wykazano również, że aktywowane mastocyty mogą hamować wsteczny obrót cholesterolu z komórek piankowatych błony wewnętrznej za pośrednictwem lipoprotein HDL [18].

Wiele doniesień wskazuje na rolę komórek tucznych w hemostazie krwi przez wydzielanie w stanach ich pobudzenia licznych mediatorów, przy czym uważa się, że efekt ich działania może być różny — zależnie od rodzaju czynnika aktywującego te komórki [19–22].

Opracowanie metody oznaczania tryptazy, jako jednego z głównych wskaźników aktywacji mastocytów, stworzyło szansę rzeczywistej oceny swoistej aktywności komórki tucznej [23]. Tryptazę znajdowano w śladowej ilości również w granulocytach zasadochłonnych, ale jej stężenie jest w nich 100–1000 razy mniejsze niż w mastocytach [24]. Prawidłowe stężenie tryptazy w osoczu lub surowicy wynosi poniżej 5 mg/l. Stężenia powyżej 10 mg/l, sięgające nawet 1000 mg/l, obserwowano w sezonowej anafilaksji.

Dotychczas ukazało się niewiele publikacji dotyczących oznaczeń stężenia tryptazy w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych (ACS, *acute coronary syndromes*).

Celem pracy była ocena stężenia tryptazy w surowicy u osób z ostrym zawałem serca i u chorych z dławicą piersiową niestabilną, przyjętych do leczenia przed upływem 6 godzin od początku wystąpienia bólu.

Material i metody

Badaniem objęto 136 osób z ACS, z ujemnym wywiadem alergicznym osobistym i rodzinnym, w wieku 37–70 lat (średnio 55,4 lat), przyjętych na oddział intensywnego nadzoru kardiologicznego. Podzielono je na 2 grupy dobrane według płci i wieku: 78 osób z ostrym zawałem serca (59 M, 19 K) i 58 pacjentów z dławicą piersiową niestabilną (43 M, 15 K) oraz odpowiednio dobrana grupa kontrolna licząca 28 osób zdrowych.

Rozpoznanie zawału serca u każdego pacjenta ustalono zgodnie z kryteriami WHO, na podstawie charakterystycznego wywiadu, typowych zmian w seryjnych zapisach EKG oraz badań laboratoryjnych potwierdzających martwicę komórek mięśnia sercowego, tj. kinazy fosfokreatynowej (CPK) i jej frakcji CK-MB oraz troponiny I. Kryteriami włączenia do badania chorych z dławicą piersiową niestabilną były: jeden lub więcej epizodów spoczynkowego bólu wieńcowego w ciągu poprzedzających 24 godzin, spowodowanych niedokrwieniem i trwających przynajmniej 5 minut oraz jeden z poniższych warunków:

- przejściowe lub przetrwałe obniżenie odcinka ST o co najmniej 0,5 mm, które nie występowało w poprzednich zapisach lub nie było związane z przyczynami innymi niż niedokrwienie mięśnia sercowego;
- ujemny wynik dwukrotnego pomiaru poziomu troponiny I.

Krew pacjentów z ACS pobierano łącznie z materiałem do rutynowych badań diagnostycznych bezpośrednio po przyjęciu do szpitala i uzyskaniu ich zgody, przed rozpoczęciem leczenia. Uzyskany materiał po odwirowaniu zamrażano w temperaturze 70°C do czasu wykonania oznaczeń.

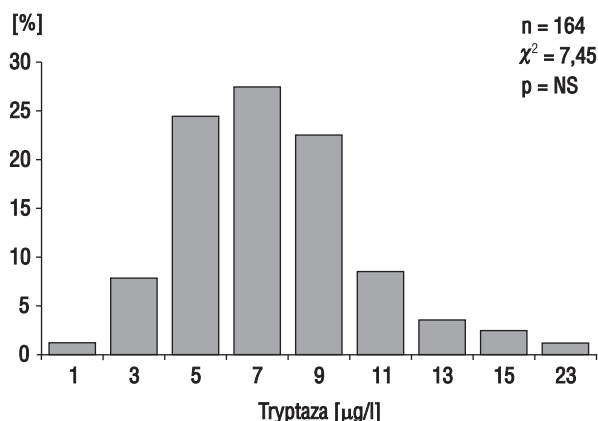
U wszystkich pacjentów oznaczano stężenie tryptazy w surowicy testem UniCAP firmy Pharmacia-Upjohn w Pracowni Immunologicznej Katedry i Kliniki Alergologii i Chorób Wewnętrznych AM w Bydgoszczy. Czas mierzony od pojawienia się bólu zawałowego do chwili przyjęcia do szpitala wynosił w badanej grupie średnio 6 godzin.

Na badanie wyraziła zgodę Komisja Bioetyczna AM w Bydgoszczy, zgodnie z zasadami GCP i Deklaracji Helsińskiej.

Wyniki

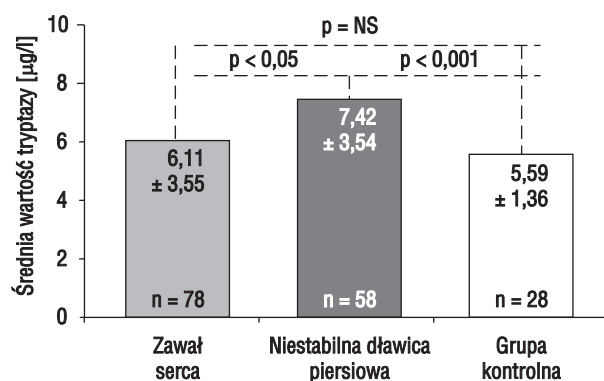
Rozkład stężeń tryptazy u wszystkich badanych okazał się rozkładem normalnym (ryc. 1).

Rycina 2 przedstawia średnie stężenie tryptazy w surowicy u pacjentów z zawałem serca i dła-



Rycina 1. Rozkład wartości stężeń tryptazy dla całego zbioru badanych (test zgodności χ^2 Pearsona)

Figure 1. Distribution of tryptase values for the all patients



Rycina 2. Porównanie średniego stężenia tryptazy w surowicy u chorych z zawałem serca, niestabilną dławicą piersiową i w grupie kontrolnej

Figure 2. Comparison of tryptase mean serum concentration at myocardial infarct patients, unstable angina patients and control group

wicą piersiową w porównaniu z grupą kontrolną. Średnie stężenie tryptazy w grupie kontrolnej wynosiło $5,6 \pm 1,36$ mg/l. Najwyższe stężenie odnotowano u chorych z dławicą piersiową niestabilną, w porównaniu zarówno z osobami z zawałem serca ($p < 0,05$), jak i grupą kontrolną ($p < 0,001$). Przy przyjęciu stężenia $8,3 \mu\text{g/l}$ za górną granicę stężeń prawidłowych (średnie stężenie tryptazy w grupie kontrolnej + 2 odchylenia standardowe), stężenie tryptazy nawet u chorych z dławicą piersiową mieściło się w granicach normy.

Z tabeli 1 wynika, że liczba i odsetek pacjentów ze stężeniem tryptazy powyżej górnej granicy stężeń prawidłowych w grupie chorych z zawałem serca i dławicą piersiową nie różniły się istotnie.

Tabela 1. Liczba pacjentów ze stężeniem tryptazy powyżej górnej granicy stężeń prawidłowych

Table 1. Number of patients with tryptase serum level above upper limit of normal concentration

Zawał serca (n = 78)		Niestabilna dławica piersiowa (n = 58)	
Liczba	Odsetek	Liczba	Odsetek
19	24%	16	28%

U obserwowanych przez autorów chorych z zawałem serca tylko u 9 osób odnotowano stężenie powyżej $10 \mu\text{g/l}$, a u 35 pacjentów nie przekroczyło ono $5 \mu\text{g/l}$. Najwyższe stwierdzone stężenie u chorych z zawałem serca wynosiło $20,4 \mu\text{g/l}$ i obserwowano je u chorego, który zmarł. Stężenie tryptazy nie zależało od wieku badanych osób.

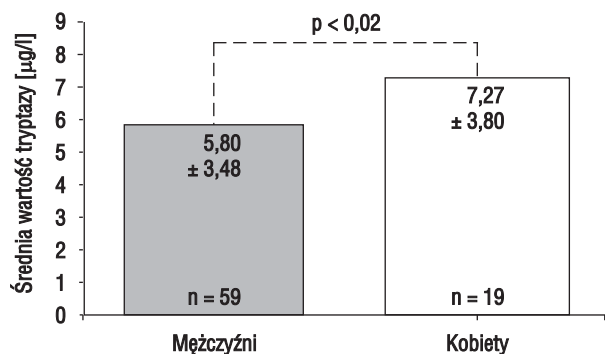
Wykazano, że średnie stężenie tryptazy w surowicy mężczyzn z zawałem serca było istotnie niższe niż u kobiet ($p < 0,02$) (ryc. 3). Natomiast nie stwierdzono istotnych różnic w średnim stężeniu tryptazy u chorych z zawałem serca hospitalizowanych w czasie do 3 godzin od początku bólu wieńcowego w porównaniu z przyjętymi później (ryc. 4).

Starano się również prześledzić przebieg zawału serca w zależności od stężenia tryptazy w surowicy (ryc. 5). U chorych, u których wystąpił zgon lub powikłania, stwierdzano nieistotnie wyższe średnie stężenia tryptazy w surowicy w porównaniu z pacjentami z niepowikłanym przebiegiem zawału serca.

Dyskusja

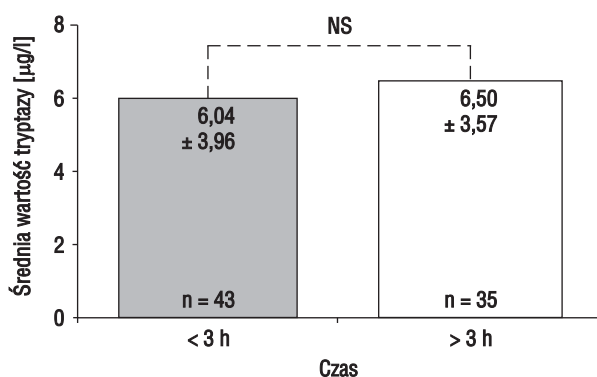
W piśmiennictwie opisano zaburzenia rytmu i epizody ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego (z zawałem serca włącznie) w przebiegu reakcji anafilaktycznych [25–28]. Objawy kliniczne choroby wieńcowej związane z toczącymi się procesami alergicznymi i potwierdzone zmianami w zapisie EKG niektórzy określają nawet terminem „alergiczna dławica piersiowa” lub też „alergiczny zawał serca” [26, 29].

W wykonanych poprzednio badaniach metodą Holtera 48-godzinnego zapisu EKG u 13 pacjentów z pyłkowicą oraz u 11 osób z potwierdzoną endoskopowo, histologicznie i immunologicznie alergią pokarmową, autorzy nie stwierdzili ani w czasie, ani po bezpośredniej prowokacji wybitnie uczulającym alergenem istotnych zaburzeń rytmu i przewodzenia [30, 31].



Rycina 3. Średnie stężenie tryptazy w surowicy mężczyzn i kobiet w grupie chorych z zawałem serca

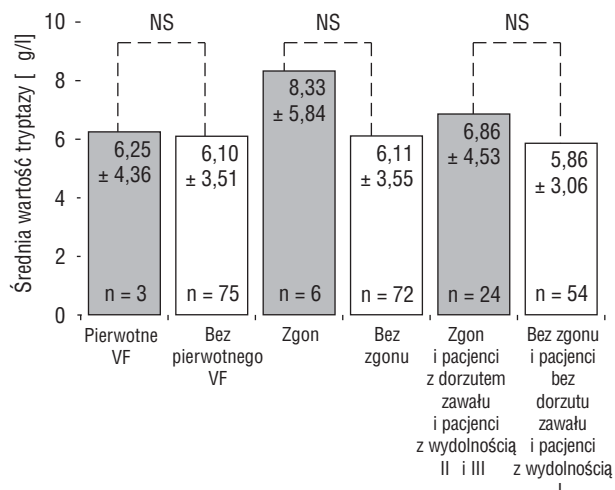
Figure 3. Mean serum tryptase concentration at men and women with myocardial infarction



Rycina 4. Porównanie średniego stężenia tryptazy u chorych z zawałem serca hospitalizowanych w czasie poniżej i powyżej 3 godzin od początku bólu zawałowego

Figure 4. Comparison of tryptase mean serum concentration at myocardial infarction patients below and above 3 hours from the onset of myocardial pain

Analizowane w niniejszej pracy średnie stężenia tryptazy u pacjentów z ostrym zawałem serca i niestabilną dławicą piersiową mieściły się w granicach normy. Najwyższe średnie stężenie tryptazy odnotowano u chorych z dławicą piersiową niestabilną i było ono istotnie wyższe w porównaniu zarówno z osobami z zawałem serca, jak i z grupą kontrolną, co jest zgodne również z obserwacjami Filipiaka i wsp. [32]. Przy przyjęciu stężenia 8,3 µg/l za górną granicę stężeń prawidłowych, stężenie tryptazy u chorych z dławicą piersiową niestabilną mieściło się w granicach normy. Wyniki oznaczeń były zbliżone do wartości obserwowanych przez Deliargyrisa i wsp. (pomiaru tą samą metodą), którzy stwierdzali istotnie podwyższone średnie stężenia tryptazy u chorych ze stabilną dławicą piersiową potwierdzoną angiogra-



Rycina 5. Stężenie tryptazy w surowicy a przebieg kliniczny zawału serca; VF — migotanie komór

Figure 5. Tryptase mean serum concentration and clinical course of myocardial infarction

ficznie, w porównaniu z pacjentami bez zmian w koronarografii ($p < 0,003$) [33].

Tryptaza dyfunduje w tkankach wolniej niż histamina, ponieważ występuje w kompleksach z heparyną i ma duży ciężar cząsteczkowy. Czas biologicznego półtrwania tryptazy wynosi 1,5–2,5 godziny, a jej podwyższone stężenie po prowokacji alergenowej obserwowano po 15–30 minutach [34]. Można więc było się spodziewać różnic w stężeniach tego wskaźnika u osób hospitalizowanych w różnym czasie od początku bólu zawałowego. Średnie stężenie tryptazy u chorych z zawałem serca hospitalizowanych do 3 godzin od początku bólu nie różniło się jednak od stężenia u osób przyjętych do szpitala powyżej tego przedziału czasu. Wykazano też, że średnie stężenie tryptazy w surowicy mężczyzn było istotnie niższe niż u kobiet ($p < 0,02$), ale również mieściło się w przedziale normy.

Porównanie średnich stężeń tryptazy u pacjentów z pomyślnym przebiegiem zawału serca i u chorych, u których wystąpiły powikłania, nie wykazało istotnych różnic, ale średnie wyższe stężenia tego wskaźnika komórki tucznej obserwowano u chorych, którzy zmarli, oraz u osób z powikłaniami ocenianych jako jedna grupa: zmarli, chorzy z ponownym zawałem serca podczas hospitalizacji i chorych z niewydolnością serca II° i III° według klasyfikacji Killipa-Kimballa.

W innej grupie badanych z ostrym zawałem serca Sinkiewicz i wsp. stwierdzili średnie wyższe (choć nieznamienne) stężenia tryptazy w surowicy (8,85 µg/l) osób zmarłych w przebiegu choroby,

w porównaniu z grupą pacjentów z pomyślnym przebiegiem zawału serca (5,62 $\mu\text{g/l}$) [35].

Edston i Hage-Hamsten, oznaczając pośmiertne stężenia tryptazy w naczyniach wieńcowych u chorych zmarłych nagłą śmiercią z obecnością zakrzepu w tętnicy wieńcowej, nie stwierdzili różnic w stężeniach tryptazy, w porównaniu z osobami zdrowymi, mimo że liczba mastocytów w naczyniach wieńcowych była znacznie wyższa niż w grupie kontrolnej ($p < 0,002$). Nie obserwowano również zużycia składników dopełniacza C3 i C4, typowych dla reakcji anafilaktycznej [36]. Autorzy nie wykluczają, że zwiększona liczba mastocytów obecnych w naczyniach wieńcowych serc dotkniętych zawałem może pod wpływem niespecyficznego stymulacji odgrywać niewyjaśnioną dotychczas rolę, ale niezwiązaną z reakcją anafilaktyczną. Podobnie van Haelst i wsp. nie stwierdzali różnic w stężeniach tryptazy w surowicy między chorymi z ostrym zawałem serca, pacjentami z niestabilną dławicą piersiową i osobami z grupy kontrolnej [37]. Cuculo i wsp. obserwowali podwyższone stężenia tryptazy w czasie epizodów bólowych spontanicznej dławicy piersiowej, lecz nie po niedokrwieniu prowokowanym ergonowiną, co sugeruje, że komórki tuczne w niestabilnej dławicy piersiowej może aktywować nieznany bodziec [38].

Stwierdzana przez wielu autorów większa liczba mastocytów w tętnicach wieńcowych u osób z chorobą niedokrwinną serca może więc wskazywać, że w zależności od rodzaju czynnika stymulującego, mastocyty mogą — poprzez wydzielanie aktywnych substancji — odgrywać różną rolę w zależności od lokalnych mikrowarunków patofizjologicznych, mających wpływ na fenotyp mastocytów i wydzielane mediatory biochemiczne. Inną jest rola komórek tucznych w początkowym i późnym okresie aterogenezy, jak też w czasie uszkodzenia mięśnia sercowego wywołanego niedokrwieniem [39, 40].

Należy podkreślić też fakt, że — jak wykazali Marone i wsp. — komórki tuczne serca ludzkiego różnią się od innych mastocytów m.in. tym, że mogą być stymulowane do aktywacji zarówno przez czynniki immunologiczne, jak i nieimmunologiczne. Ponadto różnią się nie tylko funkcją komórek i zawartością wydzielanych mediatorów od mastocytów położonych w innych anatomicznie miejscach, np. w skórze lub płucach, ale również w samej tkance serca ich położenie ma istotne znaczenie dla ich aktywności i wydzielanych substancji [4].

Wnioski

1. Stwierdzane wyższe średnie stężenia tryptazy u pacjentów z niestabilną dławicą piersiową, w porównaniu z chorymi z ostrym zawałem serca i osobami zdrowymi, mogą świadczyć o aktywności mastocytów w procesie zapalnym blaszki miażdżycowej.
2. Brak istotnie podwyższonych stężeń tryptazy w surowicy u części obserwowanych pacjentów w przebiegu ostrych zespołów wieńcowych sugeruje, że aktywacja komórek tucznych w tych stanach nie przebiega jednakowo i systematycznie.
3. Prawdopodobnie należałoby wypracować bardziej doskonałe i specyficzne metody określające aktywność komórek tucznych *in vivo* w przebiegu ostrego zawału serca i niestabilnej dławicy piersiowej.

Podziękowanie

Autor pragnie podziękować dr n. biol. Magdalenie Żbikowskiej za pomoc w wykonaniu oznaczeń tryptazy w Pracowni Immunologicznej Katedry i Kliniki Alergologii i Chorób Wewnętrznych w Bydgoszczy.

Streszczenie

Tryptaza w ostrych zespołach wieńcowych

Wstęp: *W ostatnim okresie zwrócono uwagę na znaczącą rolę komórek tucznych w rozwoju miażdżycy tętnic wieńcowych i ewentualne ich znaczenie w rozwoju ostrych zespołów wieńcowych (ACS). Można przypuszczać, że tryptaza, która jest specyficznym wskaźnikiem aktywacji mastocytów, pozwala na ocenę swoistej aktywności komórki tucznej in vivo.*

Materiał i metody: *Stężenia tryptazy w surowicy oceniano u 136 pacjentów z ACS, podzielonych na 2 grupy z ostrym zawałem serca (78 osób) i dławicą piersiową niestabilną (58 chorych), przyjętych do leczenia przed upływem 6 godzin od początku bólu wieńcowego. Odpowiednio dobrano grupę kontrolną 28 osób zdrowych. Stężenie tryptazy w surowicy oznaczano metodą UniCAP.*

Wyniki: Najwyższe średnie stężenie tryptazy odnotowano u chorych z dławicą piersiową niestabilną i było ono istotnie wyższe w porównaniu zarówno z chorymi z zawałem serca ($p < 0,05$), jak i z grupą kontrolną ($p < 0,001$). Nie wykazano istotnej różnicy w średnim stężeniu tryptazy u chorych hospitalizowanych w czasie do 3 godzin od początku bólu wieńcowego w porównaniu z przyjętymi później. Wykazano, że średnie stężenie tryptazy w surowicy mężczyźni było istotnie niższe niż u kobiet ($p < 0,02$). Ocena stężeń tryptazy u chorych z pomyślnym przebiegiem zawału i u chorych, u których wystąpiły powikłania, nie wykazała istotnych różnic, ale średnie wyższe stężenia obserwowano u osób zmarłych oraz u chorych z powikłaniami w przebiegu zawału.

Wnioski: Stwierdzane wyższe średnie stężenia tryptazy u pacjentów z dławicą piersiową niestabilną w porównaniu z chorymi z zawałem serca i grupą osób zdrowych mogą świadczyć o aktywności mastocytów w ACS. Prawdopodobnie należałoby wypracować bardziej doskonałe i specyficzne metody określające aktywność komórek tucznych in vivo w przebiegu zawału serca i niestabilnej dławicy piersiowej. (Folia Cardiol. 2002; 9: 209–215)

komórki tuczne, tryptaza, ostry zespół wieńcowy

Piśmiennictwo

1. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126–2146.
2. Libby P, Hansson G.K. Involvement of the immune system in human atherogenesis: Current knowledge and unanswered questions. *Lab. Invest.* 1991; 64: 5–15.
3. Lopes-Virella M.F., Virella G. Atherosclerosis and autoimmunity. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1994; 73: 155–167.
4. Marone G. de Crescenzo G., Adt M. Immunological characterization and functional importance of human mast cells. *Immunopharmacology* 1995; 31: 1–18.
5. Moreno P.R., Falk E., Palacios I.F., Newell J.B., Fuster V., Fallon J.T. Macrophage infiltration in acute coronary syndrome: implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775–778.
6. Marone G., Crescenzo G., Marino I. The role of human heart mast cell in systemic and cardiac anaphylaxis. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology 1995; 459–466.
7. Atkinson J.B., Harlan C.W., Harlan G.C., Virmani R. The association of mast cells and atherosclerosis: a morphologic study of early atherosclerotic lesions in young people. *Hum. Pathol.* 1994; 25: 154–159.
8. Kovanen P.T., Kaartinen M., Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92; 5: 1084–1088.
9. Laine P., Kaartinen M., Penttilä A., Panula P., Paavonen T., Kovanen P.T. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999; 99: 361–369.
10. Kaartinen M., van der Val A.C., van der Loos C.M., Piek J.J., Koch K.T. Becker A.E. i wsp. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 606–612.
11. Jeziorska M., Mc Collum C., Woolley D.E. Calcification in atherosclerotic plaque of human carotid arteries: association with mast cells and macrophages. *J. Pathol.* 1998; 185: 10–17.
12. Jeziorska M., Woolley D.E. Local neovascularisation and cellular composition within vulnerable regions of atherosclerotic plaques of human carotid arteries. *J. Pathol.* 1999; 188: 189–196.
13. Kovanen P.T., Mäntäri M., Palosuo T., Manninen V., Aho K. Prediction of myocardial infarction in dyslipidemic men by elevated levels of immunoglobulin classes A, E and G, but not M. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1434–1439.
14. Rosito G.B.A., Tofler G.H. Hemostatic factors as triggers of cardiovascular events. *Cardiology Clinics.* 1996; 14: 239–250.
15. Metzler B., Qingbo X. The role of mast cells in atherosclerosis. *Int Arch. Allergy Immunol.* 1997; 114: 10–14.
16. Kokkonen J.O., Kovanen P.T. Low density lipoprotein degradation by mast cells: Demonstration of extracellular proteolysis caused by mast cell granules. *J. Biol. Chem.* 1985; 260: 14756–14763.
17. Ma H., Kovanen P.T. IgE-dependent generation of foam cells: an immune mechanism involving degranulation of sensitized mast cells with resultant uptake of LDL by macrophages. *Arteriosclerosis, Thromb. & Vasc. Biol.* 1995; 15, 6: 811–819.

18. Lee M., Linstedt L.K., Kovanen P.T. Mast cell mediated inhibition of reverse cholesterol transport. *Arterioscler. Thromb.* 1992; 12: 1329–1335.
19. Sillaber C., Banghastianian M., Hofbauer R. i wsp. Molecular and functional characterization of the urokinase receptor on human mast cells. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 7824–7832.
20. Valent P., Sillaber C., Baghastianian M., Bankl H.C., Kiener H.P., Lechner, Binder B.R. What have mast cells to do with edema formation, the consecutive repair and fibrinolysis? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1998; 115: 2–8.
21. Stack M.S., Johnson D.A. Human mast cell tryptase activates single chain urinary type plasminogen activator (pro-urokinase). *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 9416–9419.
22. Gardiner C., Harrison P., Chavda N., MacKie I.J., Machin S.J. Platelet activation responses in vitro to human mast cell activation. *Br. J. Haematol.* 1999; 106: 208–215.
23. Schwartz L.B., Metcalfe D.D., Miller J.S., Earl H., Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1622–1626.
24. Castells M.C., Irani A.M., Schwartz L.B. Evaluation of human peripheral blood leukocytes for mast cell tryptase. *J. Immunol.* 1987; 138: 2184–2189.
25. Engrav M.B., Zimmerman M. Electrographic changes associated with anaphylaxis in a patient with normal coronary arteries. *West. J. Med.* 1994; 161: 602–604.
26. Kounis N.G., Zavras G.M. Histamine induced coronary artery spasm: The concept of allergic angina. *BJCP* 1991; 45: 121–128.
27. Wolff A.A., Levi R. Histamine and cardiac arrhythmias. *Circulation Research* 1986; 58: 1–16.
28. Wong S., Greenberger P.A., Patterson R. Nearly fatal idiopathic anaphylactic reaction resulting in cardiovascular collapse and myocardial infarction. *Chest* 1990; 98: 501–503.
29. Kounis N.G., Zavras G.M. Allergic angina and allergic myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1787–1793.
30. Błażejowski J., Sinkiewicz W., Bartuzi Z., Romański B. Ocena czynności serca podczas badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego połączonego z próbą bezpośredniej prowokacji alergenem uczulającym — doniesienie wstępne. *Pneumonol. i Alergol. Pol.* 1994; 7–8: 391–396.
31. Sinkiewicz W., Błażejowski J., Bartuzi Z., Bujak R., Romański B. Ocena czynności serca podczas badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego połączonego z próbą bezpośredniej prowokacji swoistym alergenem u osób z alergią pokarmową. *Alergia Astma Immunologia* 1997; 2–3: 171–175.
32. Filipiak K.J., Tarchalska-Kryńska B., Rdzanek A., Kochman J., Opolski J. Osoczowe stężenia tryptazy u chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi w okresie hospitalizacji w obserwacji odległej. *Polski Przegląd Kardiologiczny.* 2001; 3, 1: 15–23.
33. Deliargyris E.N., Dehmer G.J., Pye J.P. Mast cell tryptase: a new inflammatory marker in patients with stable coronary disease. *Eur. Heart J.* 2000; 21 (supl.): 159 (streszczenie).
34. Schwartz L.B., Yunginger J.W., Miller J., Bokhari R., Dull D. Time course appearance and disappearance of human mast cell tryptase in the circulation after anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* 1989; 83: 1551–1555.
35. Sinkiewicz W., Żekanowska E., Kotschy M., Dziedziczko A. The activity of mastocytes estimated by means of tryptase and endogenous heparin concentration in patients with favourable and unfavourable course of myocardial infarction. *Allergy* 2000; 55 (supl. 63): 917.
36. Edston E., van Hage-Hamsten M. Immunoglobulin E, mast cell-specific tryptase and the complement system in sudden death from coronary artery thrombosis. *Int. J. Cardiol.* 1995; 52: 77–81.
37. Van Haelst P.L., Timmer J.R., Crijns H.J., Kauffman H.P., Gans R.O., van Doormaal J.J. No long lasting or intermittent mast cell activation in acute coronary syndromes. *Int. J. Cardiol.* 2001; 78: 75–80.
38. Cuculo A., Summaria F., Schiavino D., Liuzzo G., Meo A., Patriarca G. i wsp. Tryptase levels are elevated during spontaneous ischemic episodes in unstable angina but not after the ergonovine test variant angina. *Cardiologia* 1998; 43, 2: 189–193.
39. Laine P., Kaartinen M., Penttilä A., Panula P., Paavonen T., Kovanen P.T. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999; 99: 361–369.
40. Kovanen P.T., Kaartinen M., Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atherosclerotic erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1084–1088.