

Received: 2012.07.31
Accepted: 2013.03.28
Published: 2013.08.26

Histamina w regulacji procesów przebudowy kości

Histamine in regulation of bone remodeling processes

Marek Wiercigroch, Joanna Folwarczna

Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Streszczenie

Przebudowa kości podlega regulacji autokrynej, parakrynej, endokrynej oraz przez ośrodkowy układ nerwowy. Jednym z potencjalnych endogennych czynników wpływających na przebudowę kości jest histamina, amina endogenna pełniąca rolę mediatora reakcji alergicznych, neuroprzekaźnika, a także pobudzająca wydzielanie kwasu żołądkowego. W leczeniu powszechnie stosuje się antagonistów receptora H_1 w leczeniu chorób alergicznych, antagonistów receptora H_2 w chorobie wrzodowej, a także betahistynę (antagonistę receptora H_3 i agonistę receptora H_1) w chorobie Ménière'a.

Nadmierne wydzielanie histaminy w mastocytozie i w schorzeniach alergicznych może sprzyjać rozwojowi osteoporozy. Dotychczasowe kliniczne i populacyjne badania wpływu antagonistów receptorów histaminowych na układ kostny nie dostarczyły jednoznacznych wyników.

W komórkach kostnych (w osteoblastach i osteoklastach) wykryto ekspresję mRNA receptorów histaminowych. W prekursorach osteoklastów wykazano syntezę histaminy. Histamina nasila resorpcję kości zarówno przez oddziaływanie bezpośrednie na prekursor osteoklastów i osteoklasty, jak i pośrednie przez nasilenie wytwarzania RANKL w osteoblastach. W badaniach eksperymentalnych prowadzonych *in vivo*, antagoniści receptorów H_1 i H_2 wykazywali działanie ochronne na tkankę kostną, jednak nie we wszystkich zastosowanych modelach doświadczalnych. W pracy omówiono dotychczas przeprowadzone badania *in vitro* i *in vivo*, dotyczące wpływu histaminy i leków modyfikujących jej oddziaływanie na układ kostny.

Słowa kluczowe:

histamina • receptory histaminowe • antagoniści receptorów histaminowych • kości • osteoblasty • osteoklasty

Summary

Bone remodeling is under autocrine, paracrine, endocrine and central nervous system control. One of the potential endogenous factors affecting bone remodeling is histamine, an endogenous amine which acts as a mediator of allergic reactions and neuromediator, and induces production of gastric acid. Histamine H_1 receptor antagonists are widely used in the treatment of allergic conditions, H_2 receptor antagonists in peptic ulcer disease, and betahistine (an H_3 receptor antagonist and H_1 receptor agonist) is used in the treatment of Ménière's disease.

Excess histamine release in mastocytosis and allergic diseases may lead to development of osteoporosis. Clinical and population-based studies on the effects of histamine receptor antagonists on the skeletal system have not delivered unequivocal results.

Expression of mRNA of histamine receptors has been discovered in bone cells (osteoblasts and osteoclasts). Histamine synthesis has been demonstrated in osteoclast precursors. Histamine increases bone resorption both by direct effects on osteoclast precursors and osteoclasts, and indirectly, by increasing the expression of RANKL in osteoblasts. In *in vivo* studies, H_1 and H_2 receptor antagonists exerted protective effects on the bone tissue, although not in

Keywords:	all experimental models. In the present article, <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> studies conducted so far, concerning the effects of histamine and drugs modifying its activity on the skeletal system, have been reviewed. histamine • histamine receptors • histamine receptor antagonists • bone • osteoblasts • osteoclasts
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1064029
Word count:	3570
Tables:	–
Figures:	–
References:	58

Adres autorki: dr hab. Joanna Folwarczna, Katedra i Zakład Farmakologii, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec; e-mail: jfolwarczna@sum.edu.pl

WPROWADZENIE

Badania prowadzone w ostatnim dziesięcioleciu wskazują, że histamina, znana jako mediator reakcji alergicznych i zapalnych, neuroprzekaźnik w ośrodkowym układzie nerwowym oraz czynnik pobudzający wydzielanie kwasu w żołądku [42], należy do endogennych substancji regulujących procesy przebudowy kości. Tkanka kostna ulega stałej przebudowie, polegającej na wymianie niewielkich ilości starej tkanki na nową, w zachodzących po sobie procesach resorpcji kości i kościotworzenia. W przebudowie kości uczestniczą specyficzne komórki: resorbujące kość osteoklasty, wywodzące się z hematopoetycznych komórek macierzystych, oraz odpowiedzialne za tworzenie nowej kości osteoblasty, wywodzące się z mezenchymalnych komórek macierzystych [45,46]. Przebudowa kości podlega regulacji autokrynej, parakrynej, endokrynej oraz przez ośrodkowy układ nerwowy. Histamina prawdopodobnie bierze udział w oddziaływaniach parakrynych (na osteoblasty i osteoklasty) i autokrynych (osteoklasty) [4].

HISTAMINA, RECEPTORY HISTAMINOWE I ICH ANTAGONIŚCI

Histamina powstaje w wyniku dekarboksylacji L-histydiny, reakcji katalizowanej przez dekarboksylazę L-histydynową, enzym występujący w wątrobie płodów, w żołądku, mózgu, grasicy, nerkach, śledzionie, szpiku kostnym. Jego ekspresja występuje w komórkach pochodzenia hematopoetycznego: mastocytach (komórkach tucznych) i granulocytach zasadochłonnych [41]. Stężenie histaminy jest duże zwłaszcza w tkankach mających styczność ze środowiskiem zewnętrznym: w układzie oddechowym, w skórze oraz w błonie śluzowej żołądka i jelit [6,52]. Jedynie komórki tuczne i granulocyty zasadochłonne mają zdolność do przechowywania histaminy w swoistych ziarnistościach, skąd jest uwalniana w wyniku działania różnych czynników immunologicz-

nych (zwłaszcza reakcji alergicznych z udziałem immunoglobulin IgE), a także nieimmunologicznych, np. pod wpływem niektórych substancji chemicznych, w tym leków (np. morfiny, tubokuraryny) oraz czynników fizycznych, takich jak zimno, uraz [49,52]. W ośrodkowym układzie nerwowym histamina występuje w neuronach histaminergicznych [40], a w błonie śluzowej żołądka w komórkach enterochromafinopodobnych [49]. Do syntezy i uwalniania histaminy zdolne są różne komórki limfoidalne i szpikowe [49]; także komórki prekursorowe osteoklastów [4]. Uwolniona histamina ulega biotransformacji pod wpływem N-metylotransferazy histaminowej i monoaminooksydazy lub pod wpływem oksydazy diaminowej [34,42,49]. Wyróżnia się dwie pule histaminy: wolnowymienną, znajdującą się w komórkach tucznych i w granulocytach zasadochłonnych, której powrót do pierwotnego stężenia po wyrzuceniu histaminy zajmuje nawet kilka tygodni oraz szybko wymienną, zlokalizowaną w innych komórkach uwalniających histaminę, gdzie jej obrót jest szybki [52].

Histamina wpływa na organizm za pośrednictwem czterech typów receptorów H_1 , H_2 , H_3 i H_4 . Wszystkie receptory histaminowe są receptorami metabotropowymi przekazującymi pobudzenie przez białka G. Receptory te są transbłonowymi białkami, charakteryzującymi się występowaniem siedmiu α -helikalnych domen przechodzących przez błonę komórkową. Receptory tego typu przekazują sygnały pozakomórkowe do wnętrza komórki za pośrednictwem sprzężonych z nimi różnych białek wiążących nukleotydy guaninowe (białek G), które oddziałują na właściwe dla siebie układy wewnątrzkomórkowych przekaźników drugiego rzędu [5,51]. Receptory H_1 związane są z białkiem $G_{q/11}$, H_2 z G_s , a H_3 i H_4 z $G_{i/o}$ [42,52]. Pobudzenie tych receptorów prowadzi więc głównie do aktywacji szlaku fosfolipaza C - 1,4,5-trifosforan inozytolu i diacyloglicerol-kinaza białkowa C i $[Ca^{2+}]_i$ (receptory H_1), aktywacji szlaku cykloazy adenylanowa - cAMP - kinaza białkowa A (receptory H_2)

oraz do hamowania cykazy adenylationowej (receptory H_3 i H_4) [5]. Receptory histaminowe wykazują konstytutywną aktywność, tj. zdolność do wzbudzania reakcji bez konieczności wiązania z agonistą. Dwie postaci konformacyjne receptora, z których jedna zachowuje zdolność oddziaływania na poziom przekaźników drugiego rzędu, a druga nie, pozostają w równowadze. Histamina, jako agonista, przesuwa stan równowagi stabilizując postać aktywną, natomiast leki blokujące receptory histaminowe stabilizują postać nieaktywną. W związku z tym leki blokujące receptory histaminowe, tradycyjnie nazywane antagonistami tych receptorów, w rzeczywistości są odwrotnymi agonistami [5,34,42,51].

Receptory H_1 są umiejscowione m.in. w układzie oddechowym, ośrodkowym układzie nerwowym oraz w naczyniach krwionośnych [34]. Pobudzenie receptorów H_1 odgrywa podstawową rolę w występowaniu objawów reakcji alergicznych typu wczesnego [52]. W wyniku pobudzenia receptorów H_1 dochodzi do rozkurczu mięśni gładkich drobnych naczyń tętniczych, zwiększenia przepuszczalności naczyń, a także skurczu mięśni gładkich oskrzeli i pobudzenia zakończeń nerwów czuciowych [34,52]. Ponadto pobudzenie receptorów H_1 prowadzi w wyniku aktywacji czynnika jądrowego κB do zwiększenia zdolności komórek do prezentacji antygeny, zwiększenia ekspresji prozapalnych cytokin i czynników chemotaktycznych [51]. Antagoniści receptora H_1 (leki przeciwhistaminowe) znajdują zastosowanie w leczeniu chorób alergicznych, takich jak pokrzywka, sezonowy nieżyt nosa, zapalenie spojówek [42,51,52]. Wyróżnia się dwie generacje leków przeciwhistaminowych różniące się przede wszystkim selektywnością oraz farmakokinetyką. Leki I generacji (np. feniramina, klemastyna, prometazyna), poza hamującym wpływem na receptory H_1 , wykazują powinowactwo do receptorów muskarynowych, α -adrenergicznych oraz serotonergicznymi [43,51]. Leki przeciwhistaminowe I generacji przenikają przez barierę krew-mózg i wpływają depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy, powodując senność, otępienie i zaburzenia koordynacji ruchowej [33,51]. Leki II generacji (np. loratadyna, cetirizyna, feksofenadyna) wykazują dużą selektywność w stosunku do receptorów H_1 , nie przenikają łatwo do ośrodkowego układu nerwowego i w znacznym stopniu pozbawione są działania sedatywnego. Obecnie leki przeciwhistaminowe II generacji odgrywają podstawową rolę w terapii schorzeń alergicznych [51].

Receptory H_2 występują m.in. w komórkach okładzinowych żołądka, ośrodkowym układzie nerwowym oraz mięśni sercowym. Pobudzenie receptorów H_2 powoduje zwiększenie wydzielania kwasu żołądkowego, rozkurcz mięśni gładkich naczyń, dodatni efekt chronotropowy i inotropowy [34,52]. Leki blokujące receptory H_2 (np. ranitydyna, famotydyna) stosowane są w chorobie wrzodowej oraz w chorobie refluksowej przełyku [42,51]. Prowadzone są badania nad wykorzystaniem właściwości immunomodulujących antagonistów receptora H_2 w leczeniu chorób nowotworowych [26,39].

Receptory H_3 występują głównie w ośrodkowym układzie nerwowym, przede wszystkim na neuronach histaminergicznymi [2]. Pełnią funkcję presynaptycznych autoreceptorów hamujących wydzielanie histaminy z neuronów histaminergicznymi, a także heteroreceptorów hamujących uwalnianie innych neuroprzekaźników [5]. Hamują uwalnianie noradrenaliny z zakończeń współczulnych w błonie śluzowej nosa [34,42]. Receptory histaminowe H_3 biorą udział w regulacji łaknienia, procesów poznawczych oraz snu i czuwania [2]. W chorobie Ménière'a i zawrotach głowy pochodzenia przedsionkowego stosuje się beta-histynę, która jest antagonistą receptora H_3 oraz słabym agonistą receptora H_1 ; jej mechanizm działania polega m.in. na zwiększeniu ukrwienia w uchu wewnętrznym w wyniku rozszerzenia zwieraczy przedwłośniczkowych [24,28]. Prowadzone są badania nad wykorzystaniem związków działających na receptory H_3 w leczeniu m.in. zaburzeń poznawczych, snu i czuwania, a także otyłości [2].

Receptory H_4 występują w szpiku kostnym, granulocytach obojętnochłonnych, zasadochłonnych i kwasochłonnych, komórkach tucznych oraz komórkach T, a także w ośrodkowym układzie nerwowym [29,34,40,51]. Pobudzenie receptorów H_4 bierze udział w regulacji ekspresji cytokin, a także kontroli chemotaksji komórek tucznych oraz granulocytów kwasochłonnych [3,29,34]. Dotychczas związki wpływające na receptory H_4 nie znalazły zastosowania terapeutycznego [51].

W różnych badaniach, opisanych w dalszej części pracy, wykazano ekspresję mRNA wszystkich typów receptorów histaminowych w komórkach kostnych [4,10,21], jednak dotychczasowe wyniki wskazują na rolę receptorów H_1 i H_2 w regulacji procesów metabolicznych w kościach.

REGULACJA PROCESÓW PRZEBUDOWY KOŚCI

Przebudowa kości umożliwia adaptację szkieletu do obciążeń mechanicznych, utrzymanie homeostazy wapnia i fosforu oraz regenerację mikrouszkodzeń kości. Zaburzenie tego procesu może doprowadzić do patologicznych zmian w tkance kostnej. Osteoporoza jest najpowszechniejszym schorzeniem tkanki kostnej, z charakterystycznym zmniejszeniem masy kości oraz zaburzeniami mikroarchitektury prowadzącymi do zwiększonej podatności na złamania. Osteoporoza najczęściej występuje u kobiet w wieku pomenopauzalnym. Niski poziom estrogenów wywołany zanikiem hormonalnej funkcji jajników przyczynia się do przyspieszenia metabolizmu kostnego z przewagą resorpcji nad kościotworzeniem [22,37,46].

W endokrynej regulacji przebudowy kości uczestniczą hormony kalcitropowe (parathormon, kalcytonina oraz aktywne postaci witaminy D_3), a także estrogeny, glikokortykosteroidy i inne [22]. W nerwowej regulacji procesów przebudowy kości uczestniczy układ współczulny [12].

W parakrynej i/lub autokrynej regulacji przebudowy kości biorą udział cytokiny, takie jak RANKL (ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B), osteoprotegeryna (OPG), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), czy interleukiny (IL-1 α , -1 β , -4, -6, -11); czynniki wzrostowe (np. insulinopodobne czynniki wzrostowe, transformujący czynnik wzrostowy β) i prostaglandyny [22]. Pierwzoplanową rolę w regulacji przebudowy kości odgrywa układ białek należących do nadrodzin ligandów lub receptorów TNF: RANK (receptor aktywujący czynnik jądrowy κ B)/RANKL/OPG [22,46]. Osteoblasty oraz komórki zrębu szpiku kostnego regulują różnicowanie i aktywność osteoklastów przez syntezę i wydzielanie RANKL. RANKL wykazuje powinowactwo do receptora RANK znajdującego się na prekursorach osteoklastów oraz na osteoklastach. Pobudzenie RANK uruchamia kaskadę reakcji prowadzących m.in. do aktywacji czynnika jądrowego κ B, a w konsekwencji do pobudzenia osteoklastogenezy. Efekt działania RANKL jest hamowany przez OPG, również wydzielaną przez osteoblasty i komórki zrębu. OPG jest receptorem pułapkowym RANKL; hamuje proces osteoklastogenezy przez wiązanie się z RANKL, blokując w ten sposób interakcję RANKL/RANK [22,46,53]. Wpływ różnych hormonów i cytokin zapalnych na resorpcję kości odbywa się za pośrednictwem działania na ekspresję RANKL i/lub OPG [45,46]. Również histamina nasila ekspresję mRNA RANKL w komórkach osteoblastycznych [4,10,21].

ŹRÓDŁA HISTAMINY ODDZIAŁUJĄCEJ NA TKANKĘ KOSTNĄ

Histamina biorąca udział w regulacji procesów przebudowy kości może pochodzić z komórek szpiku kostnego, które wykazują ekspresję dekarboksylazy histydynowej, w tym z komórek tucznych [32] oraz z komórek tucznych w okostnej [18]. Jak już wspomniano, w przeciwieństwie do komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych, inne komórki wytwarzające histaminę obecne w szpiku nie magazynują jej, lecz wydzielają bezpośrednio po zsyntetyzowaniu [49]. Potencjalnym źródłem histaminy mogą być także komórki kostne. W hodowli mysich komórek śledziony (model osteoklastogenezy *in vitro*) wykazano, że histamina jest syntetyzowana przez prekursorów osteoklastów; ekspresja mRNA dekarboksylazy histydynowej i synteza histaminy zmniejszały się wraz z postępowaniem procesu różnicowania osteoklastów [4]. W pierwotnych osteoblastach mysich nie wykazano ekspresji dekarboksylazy histydynowej [4]. Ze względu na zazwyczaj niskie stężenie histaminy w osoczu [52], nie wydaje się, by histamina działająca na układ kostny w warunkach fizjologicznych mogła pochodzić z krążenia ogólnego.

WPŁYW HISTAMINY I ANTAGONISTÓW RECEPTORÓW HISTAMINOWYCH NA TKANKĘ KOSTNĄ U LUDZI

Analiza schorzeń przebiegających ze zwiększonym wydzielaniem histaminy wskazuje na negatywny wpływ nadmiaru histaminy na tkankę kostną. U kobiet po menopauzie, cierpiących na alergię na pyłki, nie-

stosujących leczenia lekami przeciwhistaminowymi ani wżewnymi glikokortykosteroidami (43 pacjentki), odnotowano prawie trzykrotnie zwiększoną częstość złamań w porównaniu do 100 odpowiednio dobranych zdrowych rówieśniczek [15]. U chorych na mastocytozę, chorobę, w której dochodzi do patologicznego rozrostu komórek tucznych, odnotowano zaburzenia metabolizmu kostnego, w tym częstsze przypadki osteoporozy [1,19,23,36,48]. Komórki tuczne wydzielają liczne mediatory reakcji zapalnej, m.in. histaminę, leukotrieny, prostaglandyny oraz cytokiny. W komórkach tucznych wykazano ekspresję mRNA cytokin uczestniczących w regulacji przebudowy kości (IL-1, IL-3, IL-6, TGF- β). Mediatorem wytwarzanym w największych ilościach jest histamina, wydaje się więc, że odgrywa ona znaczącą rolę w oddziaływaniu komórek tucznych na tkankę kostną [7].

Dotychczasowe kliniczne i populacyjne badania wpływu antagonistów receptorów histaminowych na układ kostny nie dostarczyły jednoznacznych wyników. Większość tych badań dotyczyła antagonistów receptora H₂. Wyniki badań nad wpływem antagonistów receptora H₂ na tkankę kostną u ludzi są niejednoznaczne. Donoszono o zwiększonym ryzyku złamań kości [8,9,20], a także o zmniejszeniu ryzyka złamań kości [56]. Ewentualne uszkadzające tkankę kostną działanie antagonistów receptora H₂ może wynikać m.in. z zaburzenia wchłaniania wapnia wywołanego hamowaniem wydzielania kwasu w żołądku [8]. Opublikowane ostatnio metaanalizy wskazują na brak znaczącego wpływu antagonistów receptora H₂ na ryzyko złamań [14,27,58].

Mimo szerokiego stosowania antagonistów receptora H₁ w celu zahamowania reakcji alergicznych, ich wpływ na układ kostny nie był szczegółowo badany. Opublikowano tylko jedną pracę opartą na badaniu populacyjnym [25], w której wykazano zwiększenie gęstości mineralnej kości w szyjce kości udowej u ludzi starszych (≥ 60 lat) leczonych lekami przeciwhistaminowymi (199 osób) w porównaniu do ludzi niestosujących takiego leczenia (4162 osób) oraz jedną pracę kliniczną [54], w której opisano działanie prometazyny (antagonisty receptora H₁ I generacji o silnym działaniu sedatywnym) na układ kostny kobiet po menopauzie. Stwierdzono, że stosowanie przez 30 miesięcy prometazyny wraz z suplementacją wapnia prowadziło do zwiększenia zawartości mineralnej kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w porównaniu do kobiet otrzymujących jedynie preparat wapnia (w badaniach tych do końca uczestniczyły 43 osoby) [54]. We wspomnianych wyżej badaniach [15] zaobserwowano również mniejszą częstość złamań kości u kobiet z alergią na pyłki leczonych lekami przeciwhistaminowymi i wżewnymi glikokortykosteroidami niż u kobiet leczonych wyłącznie wżewnymi glikokortykosteroidami.

Dotychczas brak jest jakichkolwiek danych na temat wpływu leków związanych z receptorem H₃ na układ kostny u ludzi.

RECEPTORY HISTAMINOWE W KOMÓRKACH KOSTNYCH

Udokumentowano ekspresję mRNA receptorów histaminowych H_1 i H_2 w mysich osteoblastach pierwotnych i w mysich komórkach osteoblastycznych MC3T3-E1 [4,10,21] oraz w mysich prekursorach osteoklastów i osteoklastach [4]. Dane dotyczące ekspresji receptora H_3 w komórkach osteoblastycznych są sprzeczne, donoszono zarówno o ich występowaniu (w mysich komórkach osteoblastycznych MC3T3-E1) [10], jak i o braku ekspresji (w mysich osteoblastach pierwotnych) [4]. W prekursorach osteoklastów nie stwierdzono ekspresji mRNA receptora H_3 [4]. Wykazano niewielką ekspresję mRNA receptora H_4 w mysich prekursorach osteoklastów (nie we wszystkich hodowlach) i nie stwierdzono ich ekspresji w osteoblastach pierwotnych [4].

Z przeprowadzonych badań *in vitro* wynika, że poziom ekspresji mRNA poszczególnych typów receptorów histaminowych zależy od zróżnicowania komórek kostnych [4]. Ekspresja mRNA receptora H_1 w niedojrzałych pierwotnych osteoblastach mysich była większa niż w dojrzałych, natomiast ekspresja mRNA receptora H_2 znacznie zwiększała się w dojrzałych osteoblastach w porównaniu do niedojrzałych komórek. W hodowlach mysich komórek śledziony, ekspresja mRNA receptora H_1 w komórkach prekursorowych osteoklastów i osteoklastach nie ulegała zmianie w czasie 14 dni osteoklastogenezy, podczas gdy ekspresja mRNA receptora H_2 osiągała największe nasilenie w początkowej fazie osteoklastogenezy (7 dni), a następnie ulegała osłabieniu [4].

Poziom ekspresji receptorów histaminowych w hodowlach osteoblastów zależał od stężenia aktywnej postaci witaminy D_3 ($1,25(OH)_2D_3$); jej dodanie do hodowli powodowało znaczne nasilenie ekspresji mRNA receptora H_1 w niedojrzałych osteoblastach oraz brak opisanego wyżej nasilenia ekspresji mRNA receptora H_2 w dojrzałych komórkach [4]. Również w badaniach multipotencjalnych komórek zrębu szpiku kostnego ulegających osteogennemu różnicowaniu do osteoblastów wykazano, że ekspresja receptora H_1 zależy od receptora witaminy D [44]. U myszy z niedoborem histaminy wywołanym genetycznym brakiem dekarboksylazy histydynowej (myszy $HDC^{-/-}$) stwierdzono zwiększenie poziomu $1,25(OH)_2D_3$ w porównaniu do myszy typu dzikiego [16]. Dane te wskazują na możliwość funkcjonalnych powiązań między procesami regulowanymi przez witaminę D_3 a histaminą.

BADANIA DZIAŁANIA HISTAMINY W HODOWLACH KOMÓREK KOSTNYCH *IN VITRO*

Histamina nasila osteoklastogenezę [4,10,21,57]. Działanie to wykazano w hodowlach mysich i szczurzych komórek szpiku kostnego [21,57], mysich komórek śledziony [4] i we wspólnych hodowlach mysich komórek szpiku z osteoblastycznymi komórkami MC3T3-E1

[10]. Pobudzenie osteoklastogenezy przez histaminę w hodowli mysich komórek śledziony odbywa się za pośrednictwem receptorów H_1 i H_2 , ponieważ jedynie środki o działaniu antagonistycznym do receptorów H_1 (mepyramina) i H_2 (famotydyna) znacząco obniżały liczbę osteoklastów; działania takiego nie wykazywały związki o działaniu antagonistycznym w stosunku do receptorów H_3 (ciproksifan) i H_4 (związek JNJ 7777120) [4]. Z kolei w hodowli szczurzych komórek szpiku kostnego pobudzenie osteoklastogenezy było uzależnione głównie od receptorów H_2 , ponieważ antagonistę receptora H_2 (cimetydyna) w sposób zależny od stężenia hamował formowanie osteoklastów, a mepyramina nie wykazywała statystycznie istotnego działania. Ponadto agonista receptora H_2 (dimaprit) nasilał osteoklastogenezę [57].

Podobnie jak w przypadku zmian poziomu ekspresji mRNA receptorów H_1 i H_2 w badaniach *in vitro*, stwierdzono zależność między zdolnością hamowania osteoklastogenezy przez antagonistów receptorów H_1 i H_2 , a stopniem rozwoju osteoklastów w modelu zsynchronizowanej umiejscowionej resorpcji kości u szczurów *in vivo*. W modelu tym pobudzenie resorpcji kości w żuchwie zostało wywołane ekstrakcją przeciwwstawnych górnych zębów trzonowych [4]. Po 4 dniach od indukcji osteoklastogenezy antagonistę receptorów H_1 (mepyramina, 1,5 mg/kg *i.m.* dziennie) słabiej zmniejszał liczbę osteoklastów, jeśli po raz pierwszy podano go bezpośrednio po indukcji osteoklastogenezy (wpływ na rekrutację prekursorów), niż 24 h później (działanie na różnicowanie osteoklastów), natomiast antagonistę receptorów H_2 (famotydyna, 10 mg/kg *i.m.* dziennie) działał silniej w początkowej fazie procesu [4].

Spójnie z wynikami badań farmakologicznych, pobudzana przez RANKL osteoklastogeneza w hodowli prekursorów osteoklastów (komórki śledziony) pozyskanych z genetycznie zmodyfikowanych myszy z delecją genu dekarboksylazy histydynowej (niezdolnych do syntezy histaminy) była znacząco zmniejszona w stosunku do hodowli komórek typu dzikiego [4]. Wykazano także, że osteoklasty wyhodowane z komórek śledziony myszy pozbawionych dekarboksylazy histydynowej w znacznie mniejszym stopniu resorbowały kość *in vitro* (płytki dentyny) niż osteoklasty wyhodowane z komórek myszy typu dzikiego [4]. Wskazuje to, że histamina jest jednym z czynników odgrywających rolę w regulacji przebudowy kości nie tylko w schorzeniach z nadmiernym jej wydzielaniem.

Działanie histaminy na proces osteoklastogenezy, poza bezpośrednim wpływem na preosteoklasty, może wynikać także z jej działania na ekspresję RANKL. Wykazano, że histamina pobudza ekspresję RANKL w mysich osteoblastach (pierwotnych i w komórkach MC3T3-E1) oraz w hodowli mysich komórek szpiku kostnego [4,10,21]. W mysich osteoblastach pierwotnych nasilenie ekspresji mRNA RANKL przez histaminę wykazano tylko przy jednoczesnym zastosowaniu witaminy

1,25(OH)₂D₃; nie stwierdzono wpływu histaminy na poziom OPG (hamującej osteoklastogenezę) [4]. Dodanie antagonistów receptora H₁ (chlorfeniraminy lub mepyraminy) i H₃ (tioperamidu) hamowało nasilenie ekspresji mRNA RANKL przez histaminę, natomiast nie stwierdzono hamującego wpływu blokowania receptorów H₂ przez cimetydynę oraz famotydynę na ekspresję mRNA RANKL [10,21]. Wskazuje to na udział receptorów H₁ oraz być może H₃ w regulacji ekspresji RANKL przez histaminę.

Ponadto histamina w komórkach linii osteoblastycznej MC3T3-E1 zwiększała ekspresję mRNA markerów różnicowania osteoblastów [21], co wskazuje na możliwość wpływu histaminy na różnicowanie i dojrzewanie osteoblastów i procesy kościotworzenia.

Podsumowując, dotychczasowe badania *in vitro* dostarczyły przede wszystkim danych wskazujących na rolę histaminy w nasilaniu procesów resorpcyjnych w kościach.

BADANIA NAD ROLĄ HISTAMINY W REGULACJI PROCESÓW PRZEBUDOWY KOŚCI *IN VIVO*

Wyniki badań *in vitro* znalazły potwierdzenie w badaniach eksperymentalnych *in vivo*. W badaniach z wykorzystaniem modelu zsynchronizowanej resorpcji kości u szczurów stwierdzono nasiloną rekrutację prekursorów osteoklastów oraz zwiększoną liczbę osteoklastów po zastosowaniu histaminy lub środka c48/80, wywołującego degranulację komórek tucznych [4]. Na uszkadzające tkankę kostną działanie histaminy wskazuje także pogorszenie właściwości mechanicznych kości o utkaniu gąbczastym u samic szczurów z prawidłowym stężeniem estrogenów pod wpływem stosowania nasilającej oddziaływania histaminergiczne betahistyny, która jest antagonistą receptora H₃ oraz słabym agonistą receptora H₁ (dichlorowodorek betahistyny, 5 mg/kg *p.o.* przez 28 dni) [17].

U myszy z niedoborem histaminy wywołanym brakiem dekarboksylazy histydynowej (myszy HDC^{-/-}, karmione paszą wolną od histaminy) stwierdzono nasilenie procesu kościotworzenia i zahamowanie resorpcji kości. Przyczyną nasilenia mineralizacji kości mogło być współwystępujące zwiększenie stężenia witaminy 1,25(OH)₂D₃ w surowicy krwi, w wyniku pobudzenia jej syntezy oraz hamowania metabolizmu. Myszy z brakiem dekarboksylazy histydynowej były chronione przed rozwojem osteoporozy wywołanej niedoborem estrogenów [16]. Podobnie u myszy z genetycznym brakiem komórek tucznych stwierdzono wydłużenie fazy aktywacji, opóźniające fazę resorpcji. U myszy tych występowało jednak skrócenie czasu kościotworzenia, a także zmniejszenie wytwarzania macierzy kostnej [50].

Stosowanie antagonistów receptora H₁ w badaniach eksperymentalnych *in vivo* na ogół wpływało korzyst-

nie na tkankę kostną. W modelu zsynchronizowanej resorpcji kości u szczurów mepyramina (antagonista I generacji) w dawce 0,75 mg/kg *i.m.* dwa razy dziennie [11] przez 4 dni hamowała resorpcję kości w wyniku zmniejszenia liczby aktywnych osteoklastów. Jak już wspomniano, mepyramina podawana także w dawce 1,5 mg/kg *i.m.* dziennie zmniejszała liczbę osteoklastów w tym modelu [4]. Zaobserwowano, że prometażyna, antagonistka receptora H₁ I generacji o silnym działaniu sedatywnym, stosowana w wodzie do picia u starzejących się myszy, powodowała zmniejszenie wywołanej wiekiem utraty substancji mineralnych w kościach [55]. Prometażyna stosowana przez 30 dni w paszy (4,8 mg chlorowodorku prometażyny/kg paszy) zwiększała gęstość mineralną kości u szczurów owariektomizowanych, hamując resorpcję kości [47]. W naszych badaniach loratadyna, antagonistka receptora H₁ II generacji (5 mg/kg *p.o.* przez 28 dni), nie przeciwdziałała jednak rozwojowi zaburzeń wywołanych niedoborem estrogenów, polegających głównie na nasilaniu resorpcji kości [17]. Różnice w działaniu prometażyny [47] i loratadyny [17] u szczurów z niedoborem estrogenów sugerują, że za ochronne działanie prometażyny na układ kostny mogły być odpowiedzialne także inne mechanizmy niż hamowanie resorpcji kości w wyniku antagonistycznego działania na obwodowe receptory H₁. U szczurów z fizjologicznym poziomem estrogenów loratadyna (5 mg/kg *p.o.* przez 28 dni) poprawiała wytrzymałość szyjki i trzonu kości udowej na obciążenia mechaniczne [17], wskazując na nasilenie kościotworzenia w kości korowej (zbitej), spójnie z obserwacjami poczynionymi u myszy z niedoborem histaminy [16]. Ponadto wykazano, że stosowanie cetirizyny (3 mg/kg przez 42 dni) zmniejszało ortodontyczny ruch zębów u szczurów, prawdopodobnie w wyniku hamowania resorpcji kości wyrostka zębodołowego [38].

W badaniach prowadzonych u zwierząt ciężarnych wykazano ponadto, że stosowanie niektórych antagonistów receptorów histaminowych H₁ I generacji wywołuje działanie teratogenne, także w obrębie układu kostnego [35]. Po stosowaniu chlorcyklizyny, oprócz rozszczepu podniebienia, występowały m.in. mnogie wady rozwojowe twarzoczaszki oraz skrócenie kończyn [13].

W dotychczas opublikowanych badaniach *in vivo* nie stwierdzono wpływu antagonistów receptora H₂ na układ kostny zdrowych zwierząt z prawidłowym stężeniem estrogenów [17,30,31,32], natomiast wykazano ich działanie w modelach doświadczalnych nasilonej resorpcji kości. Cimetydyna (5 mg/kg *p.o.* przez 18 dni) hamowała osteopenię stawową wywołaną adiuwantowym zapaleniem stawów u szczurów, zwiększając gęstość mineralną kości [57]. Cimetydyna podawana w dawce 62,5 mg/kg *i.m.* dwa razy dziennie w modelu zsynchronizowanej resorpcji kości u szczurów znacząco hamowała resorpcję kości w wyniku zmniejszenia liczby osteoklastów po 4 dniach [11]. Cimetydyna

(125 mg/kg *i.m.*) i famotydyne (10 mg/kg *i.m.*) wykazywały także działanie ochronne na kość gąbczastą u szczurów z niedoborem estrogenów przy stosowaniu przez pierwszych 14 dni po zabiegu usunięcia jajników [30,31]. Jednak famotydyne (10 mg/kg *i.m.*), podawana przez 6 miesięcy szczurom owariektomizowanym, hamowała resorpcję kości tylko w kręgach, w których do zmian osteoporotycznych dochodzi później (nie stwierdzono takiego działania w przynasadzie kości udowej) [32]. Nie stwierdzono także wpływu famotydyny na kościotworzenie [32]. W naszych badaniach, ranitydyne (50 mg/kg *p.o.*), stosowana przez 4 tygodnie począwszy od ósmego dnia po owariektomii, nie wpływała istotnie na właściwości mechaniczne kości u szczurów z niedoborem estrogenów [17]. Zróżnicowanie efektywności antagonistów receptora H_2 w przeciwdziałaniu zmianom w układzie kostnym pod wpływem niedoboru estrogenów u szczurów w zależności od etapu rozwoju osteoporozy wskazuje na większą rolę histaminy we wczesnej fazie, w której dochodzi do szybszej resorpcji, niż w fazie późnej. Rozwój osteoporozy jest wieloetapowym procesem, który zależnie od czasu trwania kontrolowany jest przez różne mediatory [32].

Podsumowując, badania esperymentalne *in vivo* u dojrzałych szczurów pośrednio potwierdziły nasilenie resorpcji kości o strukturze gąbczastej przez histaminę, a także wskazały na możliwe hamujące działanie histaminy na przyrost kości o strukturze zbitej.

PODSUMOWANIE

Wpływ histaminy na metabolizm tkanki kostnej jest złożony. W prekursorach osteoklastów wykazano syntezę histaminy. W komórkach kostnych (osteoblastycznych i osteoklastycznych) wykryto ekspresję mRNA receptorów histaminowych; dystrybucja receptorów H_1 i H_2 zmienia się w zależności od stopnia zróżnicowania komórek. Histamina nasila resorpcję kości zarówno przez bezpośrednie działanie na preosteoklasty i osteoklasty, jak i przez działanie pośrednie polegające na nasileniu wytwarzania RANKL w osteoblastach. Nadmierne wydzielanie histaminy w mastocytozie i w schorzeniach alergicznych może sprzyjać rozwojowi osteoporozy. Wyniki dotychczasowych klinicznych i populacyjnych badań wpływu antagonistów receptorów histaminowych na układ kostny nie są jednoznaczne. W badaniach eksperymentalnych prowadzonych *in vivo* antagoniści receptorów H_1 i H_2 wykazywali działanie ochronne na tkankę kostną, jednak nie we wszystkich zastosowanych modelach doświadczalnych. Wpływ antagonistów receptorów histaminowych na układ kostny szczurów wydaje się uzależniony od poziomu estrogenów. Wyniki badań eksperymentalnych sugerują, że powszechnie stosowani w leczeniu antagoniści receptorów histaminowych mogą ingerować w procesy regulacyjne przebudowy kości u ludzi. Zagadnienie to wymaga bardziej szczegółowych obserwacji klinicznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Barette S., Assous N., de Gennes C., Grandpeix C., Feger F., Palmerini F., Dubreuil P., Arock M., Roux C., Launay J.M., Fraitag S., Canioni D., Billefont B., Suarez F., Lanternier F., Lortholary O., Hermine O., Francès C.: Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 1838-1841
- [2] Berlin M., Boyce C.W., Ruiz M. de L.: Histamine H3 receptor as a drug discovery target. *J. Med. Chem.*, 2011; 54: 26-53
- [3] Bhatt H.G., Agrawal Y.K., Raval H.G., Manna K., Desai P.R.: Histamine H4 receptor: a novel therapeutic target for immune and allergic responses. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2010; 10: 1293-1308
- [4] Biosse-Duplan M., Baroukh B., Dy M., de Vernejoul M.C., Saffar J.L.: Histamine promotes osteoclastogenesis through the differential expression of histamine receptors on osteoclasts and osteoblasts. *Am. J. Pathol.*, 2009; 174: 1426-1434
- [5] Bongers G., de Esch I., Leurs R.: Molecular pharmacology of the four histamine receptors. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010; 709: 11-19
- [6] Całkosiński I., Dobrzyński M., Całkosińska M., Seweryn E., Bronowicka-Szydełko A., Dzierżba K., Ceremuga I., Gamian A.: Charakterystyka odczynu zapalnego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 395-408
- [7] Chiappetta N., Gruber B.: The role of mast cells in osteoporosis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 2006; 36: 32-36
- [8] Corley D.A., Kubo A., Zhao W., Quesenberry C.: Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*, 2010; 139: 93-101
- [9] de Vries F., Cooper A.L., Cockle S.M., van Staa T.P., Cooper C.: Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos. Int.*, 2009; 20: 1989-1998
- [10] Deyama Y., Kikuri T., Ohnishi G., Feng Y.G., Takeyama S., Hata M., Yoshimura Y., Suzuki K.: Histamine stimulates production of osteoclast differentiation factor/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand by osteoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2002; 298: 240-246
- [11] Dobbigny C., Saffar J.L.: H1 and H2 histamine receptors modulate osteoclastic resorption by different pathways: evidence obtained by using receptor antagonists in a rat synchronized resorption model. *J. Cell. Physiol.*, 1997; 173: 10-18
- [12] Elefteriou F.: Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2008; 473: 231-236
- [13] Enright B.P., Gu Y.Z., Snyder R.D., Dugyala R.R., Obert L.A., Treinen K.A., McIntyre B.S., Veneziale R.W.: Effects of the histamine H1 antagonist chlorcyclizine on rat fetal palate development. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.*, 2010; 89: 474-484
- [14] Eom C.S., Park S.M., Myung S.K., Yun J.M., Ahn J.S.: Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann. Fam. Med.*, 2011; 9: 257-267
- [15] Ferencz V., Meszaros S., Csopor E., Toth E., Bors K., Falus A., Horvath C.: Increased bone fracture prevalence in postmenopausal women suffering from pollen-allergy. *Osteoporos. Int.*, 2006; 17: 484-491

- [16] Fitzpatrick L.A., Buzas E., Gagne T.J., Nagy A., Horvath C., Ferencz V., Mester A., Kari B., Ruan M., Falus A., Barsony J.: Targeted deletion of histidine decarboxylase gene in mice increases bone formation and protects against ovariectomy-induced bone loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003; 100: 6027-6032
- [17] Folwarczna J., Śliwiński L., Pytlik M., Janas A.: Effects of histamine H1, H2 and H3 receptor antagonists on bone mechanical properties in female rats. *Bone*, 2011; 48 (Suppl. 2): S193 (PP295-S)
- [18] Fouilloux I., Duplan M.B., Baroukh B., Cherruau M., Saffar J.L., Lesclous P.: Mast cell activation and degranulation occur early during induction of periosteal bone resorption. *Bone*, 2006; 38: 59-66
- [19] Gatti D., Senna G., Viapiana O., Rossini M., Passalacqua G., Adami S.: Allergy and the bone: unexpected relationships. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2011; 107: 202-206
- [20] Grisso J.A., Kelsey J.L., O'Brien L.A., Miles C.G., Sidney S., Maislin G., LaPann K., Moritz D., Peters B.: Risk factors for hip fracture in men. Hip Fracture Study Group. *Am. J. Epidemiol.*, 1997; 145: 786-793
- [21] Ikawa Y., Yonekawa T., Ohkuni Y., Kuribayashi M., Fukino K., Ueno K.: A comparative study of histamine activities on differentiation of osteoblasts and osteoclasts. *J. Toxicol. Sci.*, 2007; 32: 555-564
- [22] Janiec W., Folwarczna J., Kaczmarczyk-Sedlak I.: Leki wpływające na układ kostny. W: *Kompendium farmakologii*, red: W. Janiec. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2010, 385-399
- [23] Johansson C., Roupe G., Lindstedt G., Mellström D.: Bone density, bone markers and bone radiological features in mastocytosis. *Age Ageing*, 1996; 25: 1-7
- [24] Jurkiewicz D., Kantor I.: Porównanie skuteczności betahistyny podawanej dwa i trzy razy dziennie w leczeniu zaburzeń układu równowagi. *Pol. Merkur. Lekarski*, 2009; 26: 29-34
- [25] Kinjo M., Setoguchi S., Solomon D.H.: Antihistamine therapy and bone mineral density: analysis in a population-based US sample. *Am. J. Med.*, 2008; 121: 1085-1091
- [26] Kubecova M., Kolostova K., Pinterova D., Kacprzak G., Bobek V.: Cimetidine: an anticancer drug? *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2011; 42: 439-444
- [27] Kwok C.S., Yeong J.K., Loke Y.K.: Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone*, 2011; 48: 768-776
- [28] Lacour M., van de Heyning P.H., Novotny M., Tighilet B.: Beta-histamine in the treatment of Ménière's disease. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2007; 3: 429-440
- [29] Lane C.A., Hay D., Mowbray C.E., Paradowski M., Selby M.D., Swain N.A., Williams D.H.: Synthesis of novel histamine H4 receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012; 22: 1156-1159
- [30] Lesclous P., Guez D., Baroukh B., Vignery A., Saffar J.L.: Histamine participates in the early phase of trabecular bone loss in ovariectomized rats. *Bone*, 2004; 34: 91-99
- [31] Lesclous P., Guez D., Saffar J.L.: Short-term prevention of osteoclastic resorption and osteopenia in ovariectomized rats treated with the H2 receptor antagonist cimetidine. *Bone*, 2002; 30: 131-136
- [32] Lesclous P., Schramm F., Gallina S., Baroukh B., Guez D., Saffar J.L.: Histamine mediates osteoclastic resorption only during the acute phase of bone loss in ovariectomized rats. *Exp. Physiol.*, 2006; 91: 561-570
- [33] Lieberman P.: Histamine, antihistamines, and the central nervous system. *Allergy Asthma Proc.*, 2009; 30: 482-486
- [34] Lieberman P.: The basics of histamine biology. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2011; 106 (Suppl. 2): S2-S5
- [35] Lione A., Scialli A.R.: The developmental toxicity of the H1 histamine antagonists. *Reprod. Toxicol.*, 1996; 10: 247-255
- [36] Manara M., Varenna M., Cantoni S., Parafioriti A., Gallazzi M.B., Sinigaglia L.: Osteoporosis with vertebral fractures in young males, due to bone marrow mastocytosis: a report of two cases. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2010; 28: 97-100
- [37] Manolagas S.C.: From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr. Rev.*, 2010; 31: 266-300
- [38] Meh A., Sproggar S., Vaupotic T., Cör A., Drevenšek G., Marc J., Drevenšek M.: Effect of cetirizine, a histamine (H1) receptor antagonist, on bone modeling during orthodontic tooth movement in rats. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.*, 2011; 139: e323-e329
- [39] Merwid-Łąd A., Smereka A., Trocha M., Szeląg A.: Rola antagonistów receptorów H2-histaminowych w procesie nowotworowym. *Gastroenterol. Pol.*, 2005; 12: 347-353
- [40] Nuutinen S., Panula P.: Histamine in neurotransmission and brain diseases. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010; 709: 95-107
- [41] Ohtsu H.: Histamine synthesis and lessons learned from histidine decarboxylase deficient mice. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010; 709: 21-31
- [42] Parsons M.E., Ganellin C.R.: Histamine and its receptors. *Br. J. Pharmacol.*, 2006; 147 (Suppl. 1): S127-S135
- [43] Pawliczak R.: Nowoczesne leki przeciwhistaminowe - wskazania, mechanizm działania, skuteczność i bezpieczeństwo. *Terapia*, 2011; 9: 92-95
- [44] Pochampally R.R., Ylostalo J., Penfornis P., Matz R.R., Smith J.R., Prockop D.J.: Histamine receptor H1 and dermatopontin: new downstream targets of the vitamin D receptor. *J. Bone Miner. Res.*, 2007; 22: 1338-1349
- [45] Rachner T.D., Khosla S., Hofbauer L.C.: Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, 2011; 377: 1276-1287
- [46] Raisz L.G.: Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 3318-3325
- [47] Rico H., Gómez M., Revilla M., González-Riola J., Seco C., Hernández E.R., Villa L.F., Gervás J.J.: Effects of promethazine on bone mass and on bone remodeling in ovariectomized rats: A morphometric, densitometric, and histomorphometric experimental study. *Calcif. Tissue Int.*, 1999; 65: 272-275
- [48] Rossini M., Zanotti R., Bonadonna P., Artuso A., Caruso B., Schena D., Vecchiato D., Bonifacio M., Viapiana O., Gatti D., Senna G., Riccio A., Passalacqua G., Pizzolo G., Adami S.: Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis. *Bone*, 2011; 49: 880-885
- [49] Shahid M., Tripathi T., Khardori N., Khan R.A.: An overview of histamine synthesis, regulation and metabolism, and its clinical aspects in biological system. W: *Biomedical aspects of histamine*, red.: M. Shahid, N. Khardori, R.A. Khan, T. Tripathi. Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York 2011, 3-13
- [50] Silberstein R., Melnick M., Greenberg G., Minkin C.: Bone remodeling in W/Wv mast cell deficient mice. *Bone*, 1991; 12: 227-236
- [51] Simons F.E., Simons K.J.: Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 128: 1139-1150
- [52] Skidgel R.A., Erdös E.G.: Histamina, bradykinina i ich antagoniści. W: *Farmakologia Goodmana i Gilmana*, tom I, red: L.L. Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007, 669-693
- [53] Tsourdi E., Rachner T.D., Rauner M., Hamann C., Hofbauer L.C.: Denosumab for bone diseases: translating bone biology into targeted therapy. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011; 165: 833-840
- [54] Tyan M.L.: Effect of promethazine on lumbar vertebral bone mass in postmenopausal women. *J. Intern. Med.*, 1993; 234: 143-148
- [55] Tyan M.L.: Effect on bone ash weights of long-term treatment of mice with oral promethazine HCl. *Mech. Ageing Dev.*, 1986; 34: 305-312
- [56] Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L.: Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif. Tissue Int.*, 2006; 79: 76-83

[57] Yamaura K., Yonekawa T., Nakamura T., Yano S., Ueno K.: The histamine H₂-receptor antagonist, cimetidine, inhibits the articular osteopenia in rats with adjuvant-induced arthritis by suppressing the osteoclast differentiation induced by histamine. *J. Pharmacol. Sci.*, 2003; 92: 43-49

[58] Yu E.W., Bauer S.R., Bain P.A., Bauer D.C.: Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am. J. Med.*, 2011; 124: 519-526

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.