

Rola histaminy w chorobach reumatycznych

Role of histamine in rheumatoid diseases

Przemysław Rzodkiewicz, Elżbieta Wojtecka-Łukasik, Sławomir Maśliński

Zakład Biochemii, Instytut Reumatologii im prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie,
kierownik Zakładu i dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

Słowa kluczowe: histamina, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa, osteoporoza.

Key words: histamine, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, osteoporosis.

Streszczenie

Patogeneza chorób reumatycznych wciąż nie jest w pełni wyjaśniona. Delikatna równowaga pomiędzy cytokinami i mediatorami zapalenia odgrywa krytyczną rolę w regulowaniu toczącego się procesu patologicznego. Histamina jest aminą biogenną mającą udział w patogenezie chorób reumatycznych zarówno we wczesnej fazie zapalenia, jak i w jego przejściu w fazę przewlekłą. Toczącemu się procesowi zapalnemu w chorobach reumatycznych towarzyszy zwiększone stężenie histaminy w tkankach objętych procesem zapalnym oraz we krwi. Ekspresja czterech typów receptorów histaminowych w tkankach stawu wskazuje na rolę histaminy w procesie destrukcji chrząstki stawowej. W niniejszej pracy przeglądowej przedyskutowano rolę histaminy w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby zwyrodnieniowej oraz osteoporozy.

W zapalnych chorobach stawów, podobnie jak we wszystkich procesach zapalnych, biorą udział zarówno komórki krwi: granulocyty, monocyty, płytki krwi, limfocyty T i B oraz ich subpopulacje, jak i komórki stacjonarne stale obecne w tkankach: komórki tłuszczne, komórki śródbłonna naczyń krwionośnych, makrofagi, fibroblasty, a nawet neurony.

W ostatnich latach szczególną uwagę zwrócono na komórki znane dotychczas z roli, jaką odgrywają w odczynach alergicznych – komórki tłuszczne. Są one źródłem jednego z najlepiej poznanych mediatorów zapalenia – histaminy. W stawach komórki tłuszczne są

Summary

The pathogenesis of rheumatic diseases is still not fully explained but it is known that the balance between cytokines and inflammatory mediators plays a critical role in regulating the ongoing pathological process. Histamine, an endogenous amine, participates in the pathogenesis of rheumatic diseases in the early phase of inflammation as well as in its chronic stage. Increased concentration of histamine in the inflamed tissues and in blood is observed. Expression of the four types of histamine receptors in joint tissues reflects histamine involvement in the course of cartilage destruction. In this review we discuss the role of histamine in pathogenesis of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and osteoporosis.

skupione głównie wokół naczyń krwionośnych, na pograniczu błony maziowej i chrząstki [1]. Stanowią one niewielki odsetek wszystkich komórek *synovium* i u zdrowych pacjentów ich liczba nie przekracza 3%. W przebiegu procesu zapalnego ich liczba w błonie maziowej może wzrosnąć nawet dwukrotnie. Zwiększoną liczbę komórek tłuszcznych obserwuje się u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS), młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS), toczeń rumieniowaty układowy (TRU), mieszaną chorobę tkanki łącznej, dnę moczanową, infekcyjne zapalenie stawów, a także u pacjentów z zapaleniem kości,

Adres do korespondencji:

mgr farm. Przemysław Rzodkiewicz, Zakład Biochemii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 646 39 96, faks +48 22 844 95 22, e-mail: przemyslaw.rzodkiewicz@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 29.01.2010 r.

stawów, zapaleniem pourazowym i tłuszczycowym. U tych chorych największą liczbę komórek tłuszcznych stwierdza się w błonie maziowej a także, tłuszczce, głównie wokół naczyń, skupisk tkanki limfoidalnej i w miejscach naciekania chrząstki przez zapalnie zmienioną błonę maziową, a także w tkance naciekającej warstwę korową kości [2]. Wykazano związek pomiędzy szczególnie dużą liczbą komórek tłuszcznych a nasileniem zmian stawowych oraz aktywnością kliniczną i obrazem histologicznym procesu zapalnego u chorych na RZS, jak również korelację z liczbą limfocytów T i komórek plazmatycznych w nacieku [2].

W badaniach immunohistologicznych torebki stawowej u chorych na RZS wykazano zróżnicowane rozmieszczenie komórek tłuszcznych. Koncentracja komórek tłuszcznych występuje w miejscach występowania obrzęku, w których obserwuje się również wzmożone wytwarzanie czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) oraz interleukin 1 α i 1 β (IL-1 α , IL-1 β) przez komórki jednojądrowe [3]. Napływ komórek tłuszcznych do błony maziowej w zapaleniu stawów tłumaczy się nasileniem procesów adhezji komórkowej [2].

Komórki tłuszczne odgrywają kluczową rolę w rozwoju procesu zapalnego i są źródłem wielu aktywnych, wpływających na jego przebieg mediatorów. Mediatorzy te są wydzielane w wyniku reakcji immunologicznej, działania składników układu dopełniacza (tzw. anafilotoksyn C3a, C4a, C5a), neuropeptydów (m.in. substancja P), cytokin (TNF- α , białko zapalne makrofagów 1 α – MIP-1 α , czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów – GM-CSF) i niektórych leków [4].

Główną drogą aktywacji komórek tłuszcznych jest połączenie się fragmentu Fc przeciwciał IgE z receptorami Fc ϵ RI zlokalizowanymi na ich powierzchni. Następnym takim pobudzeniem jest degranulacja i uwolnienie histaminy, która powoduje zwiększenie przepuszczalności komórek śródbłonna [5]. Wiązanie IgE na powierzchni komórki tłuszcznej aktywuje również kinazy tyrozynowe, co prowadzi do aktywacji fosfolipazy A2, a w konsekwencji do uwolnienia kwasu arachidonowego. Uwalniany kwas arachidonowy przekształcany jest następnie za pośrednictwem cyklooksygenazy do prostaglandyny 2, która wpływa na rozwój procesu zapalnego [6]. W czasie aktywacji komórek tłuszcznych aktywowana jest również 5-lipooksygenaza, która doprowadza do syntezy LTA4, prekursora leukotrienu C4. Aktywacja komórek tłuszcznych może zachodzić również za pośrednictwem receptora Fc ϵ RIII, do którego powinowactwo mają takie białka, jak substancja P, białka zależne od genu kalcytoniny bądź chemokiny β [7]. Aktywacja receptorów Toll-podobnych (TLR2, TLR4, TLR6, TLR8), która powoduje wydzielanie m.in.: histaminy, TNF- α , prostaglandyny E2 (PGE2), leukotrienu B4

(LTB4) oraz wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych, umożliwia napływ składników osocza (m.in. przeciwciał czy składników układu dopełniacza) [8]. Dzięki działaniu wyzwalanych z komórek tłuszcznych TNF- α i IL-6 dochodzi do gromadzenia i aktywacji limfocytów [9].

W stawie komórki tłuszczne produkują mitogeny i cytokiny aktywujące fibroblasty, indukujące rozwój naczyń krwionośnych, napływ makrofagów, doprowadzając do rozrostu błony maziowej oraz formowania się tłuszczki stawowej. W późniejszym okresie komórki tłuszczne uczestniczą w destrukcji struktur stawowych poprzez indukowanie wydzielania metaloproteaz macierzy (MMP) z fibroblastów, aktywację chondrocytów oraz wpływ na rozwój, różnicowanie i aktywację osteoklastów [1]. Cytokiny wydzielane przez komórki tłuszczne mają znaczenie w regulacji równowagi pomiędzy odpowiedzią immunologiczną Th₁ oraz Th₂ [10].

Histamina

Jednym z głównych mediatorów wydzielanych przez komórki tłuszczne jest histamina. Amina ta, poza udziałem w reakcjach zapalnych, reguluje procesy fizjologiczne, pełni funkcję neuroprzekaźnika i ma znaczenie w chemotaksji leukocytów. Działa poprzez stymulację błonowych receptorów histaminowych H1, H2, H3, H4 oraz wewnątrzkomórkowego receptora H_{1c}, związanego z cytochromem P450 i cytochromem C [11]. Histamina jest wydzielana z miejsc magazynowania albo syntetyzowana *de novo* dzięki obecności indukowanej formy enzymu dekarboksylazy histydynowej [12]. Aktywacja receptora histaminowego H1 odgrywa główną rolę w natychmiastowej reakcji alergicznej. Jego pobudzenie skutkuje rozszerzeniem naczyń krwionośnych, zwiększeniem ich przepuszczalności, powoduje skurcz mięśni gładkich oskrzeli, a także pobudzenie zakończeń nerwów czuciowych, aferentnych zakończeń nerwu błędnego i skrócenia przewodzenia w węzle przedsionkowo-komorowym. Charakterystycznym wyrazem pobudzenia receptora H1 jest szybkie i krótkotrwałe zwiększenie stężenia cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) [13, 14].

Pobudzenie receptora histaminowego H2 powoduje wzrost wydzielania śluzu, kwasu solnego w żołądku, rozkurcz mięśni gładkich różnych tkanek, dodatnie działanie chrono- i inotropowe. Wywiera wpływ na reakcje immunologiczne i procesy zapalne, m.in. poprzez oddziaływanie na komórki T supresorowe i NK, hamowanie uwalniania histaminy przez bazofile, osłabianie chemotaksji neutrofilów i uwalniania białek lizosomalnych [15]. Aktywacja receptora histaminowego H2 powoduje zależne od histaminy wydzielanie IL-16 z komórek T CD8+ [16]. Pobudzenie tego receptora

hamuje wydzielanie TNF- α z komórek tłuszcznych u szczura [17].

Aktywacja receptora H3 ma negatywny wpływ na ekspresję innych białek. Wykazano, że aktywacja receptora histaminowego H3 wpływa na kinazy aktywowane mitogenami, fosfolipazę A2, kinazę 3 fosfatydyloinozytoli (PI3K), hamowanie pompy sodowo-potasowej oraz na zmniejszenie stężenia wewnątrzkomórkowego Ca²⁺ [18–20]. Ponadto receptory te modulują aktywność układu serotonergicznego, cholinergicznego, noradrenergicznego i dopaminergicznego.

Receptor H4 jest obecny w wielu komórkach immunologicznie kompetentnych. Moduluje on migrację i dojrzewanie komórek tłuszcznych w miejscu zapalenia [21], jest też częściowo odpowiedzialny za uwalnianie IL-16 przez limfocyty CD8+ [16], przez co odgrywa istotną rolę w przebiegu reakcji alergicznych. Ponadto pobudzenie H4R hamuje produkcję IL-12 w komórkach dendrytycznych poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego AP-1 [22].

Histamina w chorobie zwyrodnieniowej

W chorobie zwyrodnieniowej wykazano zwiększone stężenie histaminy w płynie stawowym [23–25]. Na chondrocytach wykazano ekspresję receptorów histaminowych H1 oraz H2. Stymulacja receptorów histaminowych H1 doprowadza do zwiększenia produkcji PGE2, natomiast pobudzenie receptorów H2 – cyklicznego adenylosukcynatowego fosforanu (cAMP) [26]. Histamina może być jednym z głównych czynników determinujących proliferację chondrocytów. Jest to efekt działania poprzez receptory histaminowe H1, ponieważ podanie ich inhibitora – mepiraminu – przeciwdziała procesowi proliferacji [27].

Wykazanie w badaniach immunohistochemicznych wzmożonej ekspresji histaminy i dekarboksylazy histydynowej (enzymu odpowiedzialnego za jej syntezę) w chondrocytach oraz obecności receptorów H1 i H2 na ich błonie komórkowej przemawia za udziałem histaminy w degradacji chrząstki w tej chorobie [28]. Histamina poprzez stymulację receptorów histaminowych H1 zwiększa produkcję metaloproteaz 13 oraz 3 przez chondrocyty. Metaloproteaza 13 oraz MMP-3 odgrywają istotną rolę w procesie destrukcji chrząstki. Metaloproteaza 13 degraduje kolagen typu II, natomiast metaloproteaza 3 degraduje proteoglikany, kolageny typu IV oraz XI, a także aktywuje prokolagenazę 1 [29]. Histamina wpływa pośrednio na produkcję metaloproteazy MMP-3 poprzez regulację wytwarzania PGE2. Poprzez stymulację receptorów histaminowych H2 [30] histamina reguluje produkcję IL-18, jednego z elementów reakcji kaskadowej cytokin prozapalnych w chorobach reumatycznych.

Histamina w reumatoidalnym zapaleniu stawów

W 2000 r. sklonowano receptor histaminowy H4 [31]. Receptor ten zlokalizowano w wielu komórkach układu immunologicznego. Wykazano, że wpływa on na przebieg procesu zapalnego, m.in. modulując migrację i dojrzewanie komórek tłuszcznych [21], a także wydzielanie cytokin przez limfocyty CD8+. Stymulacja receptora H4 powoduje wydzielanie z komórek tłuszcznych LTB4 – istotnego czynnika chemotaktycznego dla neutrofilów [32]. Ponadto, pobudzenie receptora H4 hamuje produkcję IL-12 w komórkach dendrytycznych poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego AP-1 [33], pobudzając odpowiedź immunologiczną typu Th₂ [34]. U myszy wykazano, że pobudzenie receptora H4 zwiększa napływ limfocytów regulatorowych do miejsca toczącego się procesu alergicznego [35].

Ostatnio autorzy niniejszej pracy wykazali obecność receptora histaminowego H4 w różnych typach komórek błony maziowej [36]. W tkankach pobranych ze stawu kolanowego pacjentów chorych na RZS receptory histaminowe H4 zlokalizowano [za pomocą metod immunohistochemicznych oraz reakcji łańcuchowej polimerazy przy użyciu mRNA jako matrycy (*reverse transcription polymerase chain reaction* – RT-PCR)] w synowocytach obszaru zapalenia oraz naczyń krwionośnych [36]. W stawach osób z RZS wykazano również obecność białka wyzwalamającego histaminę (*histamine releasing factor* – HRF) [37]. Wydaje się, że obecność tych dwóch substancji w miejscu toczącego się procesu zapalnego świadczy o ich roli w jego rozwoju, a także sugeruje możliwość zastosowania odpowiedniej interwencji farmakologicznej.

O udziale histaminy w patogenezie RZS świadczą wcześniejsze badania Zenmyo i wsp. [38], w których wykazano, że histamina stymuluje proliferację fibroblastów błony maziowej w RZS, a także zwiększa produkcję metaloproteazy 1, ekspresję receptora histaminowego H1, metabolizm fosfatydyloinozytoli oraz wewnątrzkomórkowe stężenie jonów wapnia (Ca²⁺). Hybrydyzacja *in situ* wykazała zwiększoną ilość mRNA dla receptora histaminowego H1 w materiale pobranym od pacjentów z RZS [38].

Badania Tanaki [39] wskazują na to, że w patogenezie RZS istotnym elementem może być zahamowanie funkcji receptorów histaminowych H2. Badania tych receptorów w limfocytach krwi obwodowej oraz komórek torebki stawowej wykazały, że ekspresja receptorów H2 była regulowana poprzez zwiększony poziom komórkowego cAMP oraz działanie IL-6. W przeprowadzonych badaniach *in vitro* fibroblasty pobrane od pacjentów z RZS nie odpowiadały na sty-

mulację agonistą receptora H2 [39]. W warunkach fizjologicznych histamina hamuje produkcję IgG poprzez receptory histaminowe H1 i H2 oraz hamuje aktywność cytotoksyczną limfocytów poprzez receptor H2 [39]. W RZS wrażliwość receptora H2 jest obniżona w limfocytach i fibroblastach, a wrażliwość receptora H1 w chondrocytach [39].

W badaniach własnych autorzy niniejszej pracy wykazali zwiększone stężenie histaminy we krwi chorych na RZS [40]. Największe stężenie obserwowano u pacjentów w aktywnej fazie choroby oraz w postaci z zapaleniem naczyń. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy stężeniem histaminy we krwi a aktywnością kolagenazy w granulocytach obojętnochłonnych krwi obwodowej [40] – enzymu, który degraduje kolagen macierzy pozakomórkowej. Produkty degradacji kolagenu mogą także nasilać przebieg procesu zapalnego, aktywując komórki tuczne i doprowadzając do ich degranulacji. Działanie to jest wyjątkowo efektywne w porównaniu z działaniem standardowo używanego degranulatora komórek tucznych – egzogenego preparatu 48/80 [41]. Podobne działanie do produktów degradacji kolagenu wykazują produkty degradacji fibrynogenu [42].

Wiele wykonanych przez nas badań doświadczalnych potwierdza rolę, jaką w aktywacji kolagenazy odgrywa histamina [43]. W przebiegu doświadczalnego pokarageninowego zapalenia ołtucnej u szczurów aktywacja kolagenazy granulocytów obojętnochłonnych jest częściowo zależna od wyzwolonej histaminy [44] – efekt związany jest z pobudzeniem zarówno receptorów H1, jak i H2. Zmniejszenie stężenia endogennej histaminy poprzez zahamowanie jej produkcji w komórkach tucznych przez hipostaminę wywiera wyraźne hamujący wpływ na aktywację latentnej kolagenazy granulocytów [41].

Histamina w osteoporozie

W badaniach doświadczalnych wykazano, że histamina wpływa na różnicowanie się osteoklastów, a zwierzęta z deficytem dekarboksylazy histydynowej, czyli ze zmniejszonym stężeniem histaminy, mają zahamowany proces osteoklastogenezy [45]. Wynika on ze zmniejszonej ekspresji RANKL, wzrostu syntezy kalcetriolu, z następczym zmniejszeniem stężenia parat-hormonu we krwi, co w sposób znaczący zapobiega resorpcji kości. Efekty działania histaminy wiążą się z pobudzeniem receptorów histaminowych H1 i H2. Badania przeprowadzone na zwierzętach, u których wywołano poadiuwantowe zapalenie stawów, wykazują, że histamina poprzez stymulację receptorów H1 i H2 wpływa na różnicowanie osteoklastów, a więc na procesy destrukcyjne zachodzące w kościach [46].

Podsumowanie

Patogeneza chorób reumatycznych wciąż nie jest w pełni wyjaśniona, jednak wiele wskazuje na to, że delikatna równowaga pomiędzy cytokinami a mediatorami zapalenia odgrywa krytyczną rolę w regulowaniu toczącego się procesu patologicznego. Zachwianie tej równowagi może uniemożliwić wygaszenie procesu zapalnego, prowadząc do trwałych zmian w tkankach nim objętych. Histamina jest aminą biogenną mającą udział w patogenezie chorób reumatycznych zarówno we wczesnej fazie zapalenia, jak i w jego przejściu w fazę przewlekłą. Toczącemu się procesowi zapalnemu w chorobach reumatycznych towarzyszy zwiększone stężenie histaminy w tkankach objętych procesem zapalnym, a w niektórych przypadkach również we krwi. Ekspresja poszczególnych rodzajów receptorów histaminowych oraz proporcje między nimi są ważną częścią fenotypu zmienionych w stanach zapalnych komórek.

Piśmiennictwo

1. Nigrovic PA, Lee DM. Mast cells in inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1-11.
2. Jakubicz D, Maśliński S. Komórka tuczna w stawie. Część I. Morfologia, fizjologia i lokalizacja komórki tucznej w tkankach. *Reumatologia* 1996; 34: 31-38.
3. Woolley DE, Tetlow LC. Mast cell activation and its relation to proinflammatory cytokine production in the rheumatoid lesion. *Arthritis Res* 2000; 2: 65-74.
4. Maślińska D, Gajewski M, Maśliński S. Drobnocząsteczkowe mediatorzy zapalenia. *Medycyna po Dyplomie* 2008; 10: 19-23.
5. Weissler A, Mekori YA, Mor A. The role of mast cells in non-allergic inflammation. *IMAJ* 2008; 10: 843-845.
6. Baraniuk JN. Alergiczny nieżyt nosa – współczesne poglądy na patofizjologię. *Alergia Astma Immunologia* 1998; 3: 3-11.
7. Alam R, Kumar D, Anderson-Walters D, Forsythe PA. Macrophage inflammatory protein-1 alpha and monocyte chemoattractant peptide-1 elicit immediate and late cutaneous reactions and activate murine mast cells in vivo. *J Immunol* 1994; 152: 1298-1303.
8. Malaviya R, Ikeda T, Ross E, Abraham SN. Mast cell modulation of neutrophil influx and bacterial clearance at sites of infection through TNF-alpha. *Nature* 1996; 381: 77-80.
9. Wang HW, Tedla N, Lloyd AR, et al. Mast cell activation and migration to lymph nodes during induction of an immune response in mice. *J Clin Invest* 1998; 102: 1617-1626.
10. Sayed BA, Brown MA. Mast cells as modulators of T-cell responses. *Immunol Rev* 2007; 217: 53-64.
11. Szeberényi JB, László V, Pállinger E, et al. Intracellular histamine content increases during in vitro dendritic cell differentiation. *Inflamm Res* 2001; 50 Suppl 2: 112-113.
12. Maśliński S. Mediatorzy zapalenia. *Ultrasonografia* 2009; 9: 9-13.
13. Hill SJ. Distribution, properties, and functional characteristics of three classes of histamine receptor. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 45-83.

14. Rimmer SJ, Church MK. The pharmacology and mechanisms of action of histamine H1-antagonists. *Clin Exp Allergy* 1990; 20 Suppl 2: 3-17.
15. Carewicz R, Płusa T. Leki przeciwhistaminowe w terapii astmy oskrzelowej. *Przew Lek* 2000; 5: 60-68.
16. Gantner F, Sakai K, Tusche MW, et al. Histamine h(4) and h(2) receptors control histamine-induced interleukin-16 release from human CD8(+) T cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 300-307.
17. Bissonnette EY. Histamine inhibits tumor necrosis factor alpha release by mast cells through H2 and H3 receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; 14: 620-626.
18. Morisset S, Rouleau A, Ligneau X, et al. High constitutive activity of native H3 receptors regulates histamine neurons in brain. *Nature* 2000; 408: 860-864.
19. Silver RB, Poonwasi KS, Seyed N, et al. Decreased intracellular calcium mediates the histamine H3-receptor-induced attenuation of norepinephrine exocytosis from cardiac sympathetic nerve endings. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 501-506.
20. Silver RB, Mackins CJ, Smith NC, et al. Coupling of histamine H3 receptors to neuronal Na⁺/H⁺ exchange: a novel protective mechanism in myocardial ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 2855-2859.
21. Thurmond RL, Desai PJ, Dunford PJ, et al. A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 404-413.
22. Gutzmer R, Diestel C, Mommert S, et al. Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2005; 174: 5224-5232.
23. Malone DG, Irani AM, Schwartz LB, et al. Mast cell numbers and histamine levels in synovial fluids from patients with diverse arthritides. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 956-963.
24. Buckley MG, Walters C, Wong WM, et al. Mast cell activation in arthritis: detection of alpha- and beta-tryptase, histamine and eosinophil cationic protein in synovial fluid. *Clin Sci* 1997; 93: 363-370.
25. Renoux M, Hilliquin P, Galoppin L, et al. Cellular activation products in osteoarthritis synovial fluid. *Int J Clin Pharmacol Res* 1995; 15: 135-138.
26. Taylor DJ, Woolley DE. Evidence for both histamine H-1 and H-2 receptors on human articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 431-435.
27. Tetlow LC, Woolley DE. Histamine stimulates the proliferation of human articular chondrocytes in vitro and is expressed by chondrocytes in osteoarthritic cartilage. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 991-994.
28. Tetlow LC, Woolley DE. Histamine, histamine receptors H1 and H2, and histamine decarboxylase expression by chondrocytes of osteoarthritic cartilage: an immunohistochemical study. *Rheumatol Int* 2005; 26: 173-178.
29. Tetlow LC, Woolley DE. Histamine stimulates matrix metalloproteinase-3 and -13 production by human articular chondrocytes in vitro. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 737-740.
30. Kohka H, Nishibori M, Iwagaki H, et al. Histamine is a potent inducer of IL-18 and IFN-gamma in human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol* 2000; 164: 6640-6646.
31. Nakamura T, Itadani H, Hidaka Y, et al. Molecular cloning and characterization of a new human histamine receptor, HH4R. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279: 615-620.
32. Takeshita K, Sakai K, Bacon KB, Gantner F. Critical role of histamine H4 receptor in leukotriene B4 production and mast cell-dependent neutrophil recruitment induced by zymosan in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 1072-1078.
33. Gutzmer R, Diestel C, Mommert S, et al. Histamine H4 receptor stimulation suppresses IL-12p70 production and mediates chemotaxis in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2005; 174: 5224-5232.
34. Kaliński P, Hilkens CM, Wierenga EA, Kapsenberg ML. T-cell priming by type-1 and type-2 polarized dendritic cells: the concept of a third signal. *Immunol Today* 1999; 20: 561-567.
35. Morgan RK, McAllister B, Cross L, et al. Histamine 4 receptor activation induces recruitment of FoxP3+ T cells and inhibits allergic asthma in a murine model. *J Immunol* 2007; 178: 8081-8089.
36. Grzybowska-Kowalczyk A, Wojtecka-Lukasik E, Maślińska D, et al. Distribution pattern of histamine H4 receptor in human synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2007; 56, Suppl 1: 59-60.
37. Maślińska D, Opertowska J, Chabros W, et al. Histamine releasing factor (HRF) in pannus of joints affected by rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2008; 57, Suppl 1: 61-62.
38. Zenmyo M, Hiraoka K, Komiya S, et al. Histamine-stimulated production of matrix metalloproteinase 1 by human rheumatoid synovial fibroblasts is mediated by histamine H1-receptors. *Virchows Arch* 1995; 427: 437-444.
39. Tanaka S, Sohen S, Fukuda K. A role for histamine receptors in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26: 824-833.
40. Wojtecka-Łukasik E, Filipowicz-Sosnowska A, Zubrzycka-Sienkiewicz A i wsp. Aktywność kolagenozy leukocytów obojętnochłonnych w osoczu chorych na aktywne reumatoidalne zapalenie stawów powikłane zapaleniem naczyń lub amyloidozą. *Reumatologia* 1993; 31: 160-168.
41. Wize J, Wojtecka-Łukasik E, Maśliński S. Collagen-derived peptides release mast cell histamine. *Agents Actions* 1986; 18: 262-265.
42. Wojtecka-Łukasik E, Maśliński S. Fibronectin and fibrynogen degradation products stimulate PMN-leukocyte and mast cell degranulation. *J Physiol Pharmacol* 1992; 4: 173-181.
43. Gujski M, Wojtecka-Łukasik E, Gajewski M, et al. Is lymphocyte histamine involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2000; 49, Suppl 1: 25-26.
44. Wojtecka-Łukasik E, Maśliński S. Histamine, 5-hydroxytryptamine and compound 48/80 activate PMN-leukocyte collagenase of the rat. *Agents Actions* 1984; 14: 451-453.
45. Ikawa Y, Yonekawa T, Ohkuni Y, et al. A comparative study of histamine activities on differentiation of osteoblasts and osteoclasts. *J Toxicol Sci* 2007; 32: 555-564.
46. Yamaura K, Yonekawa T, Nakamura T, et al. 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.