



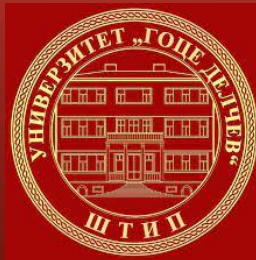
29.04.2022-01.05.2022 *Laki Hotel Spa, Охрид*

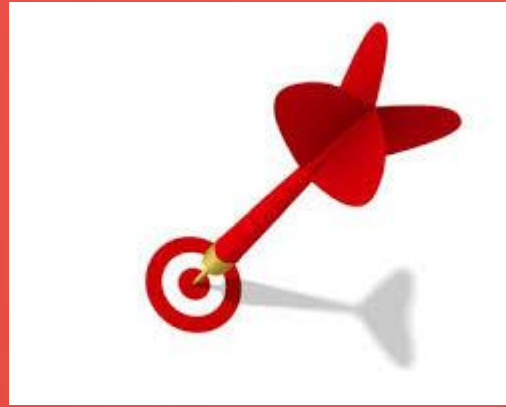
Лабораториската дијагностика - клучен фактор за навремено дијагностицирање на пост Covid синдромот"

# ЦИТОКИНИ

- ДОБРИ, ЛОШИ, СМРТОНОСНИ -

Проф. д-р Невенка Величкова  
Факултет за медицински науки

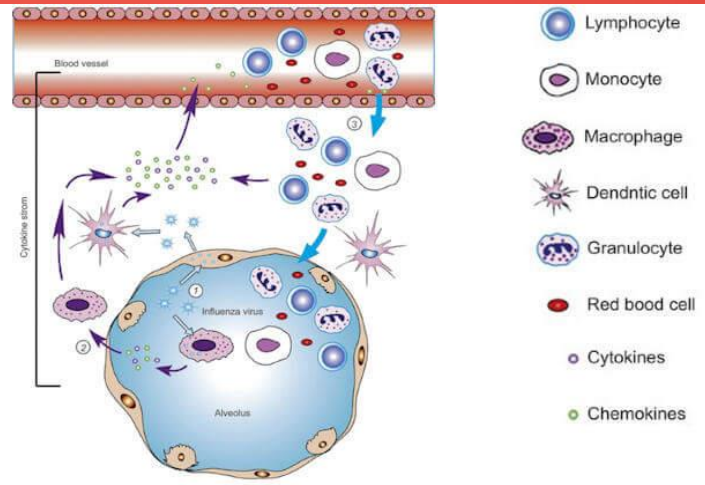
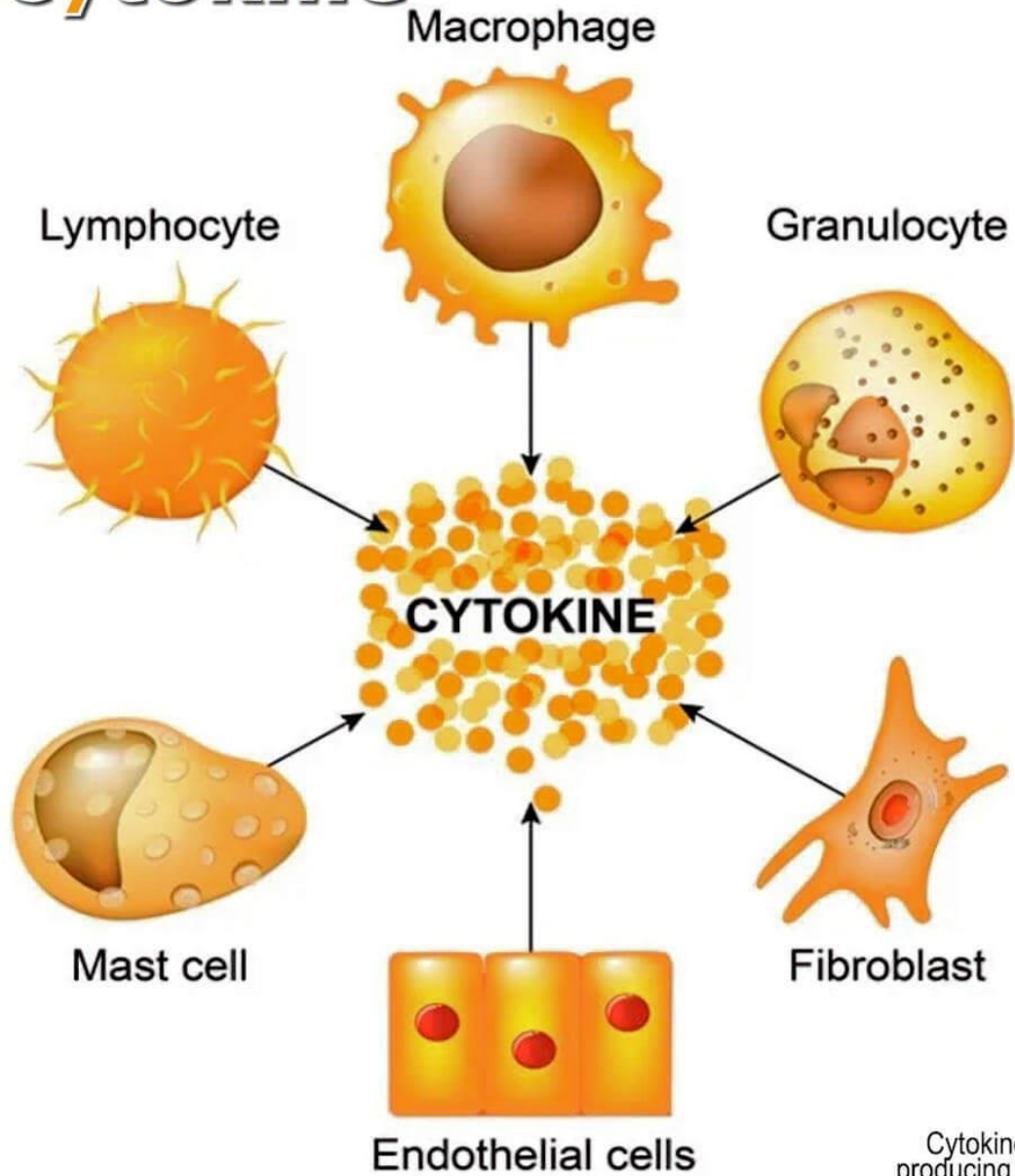




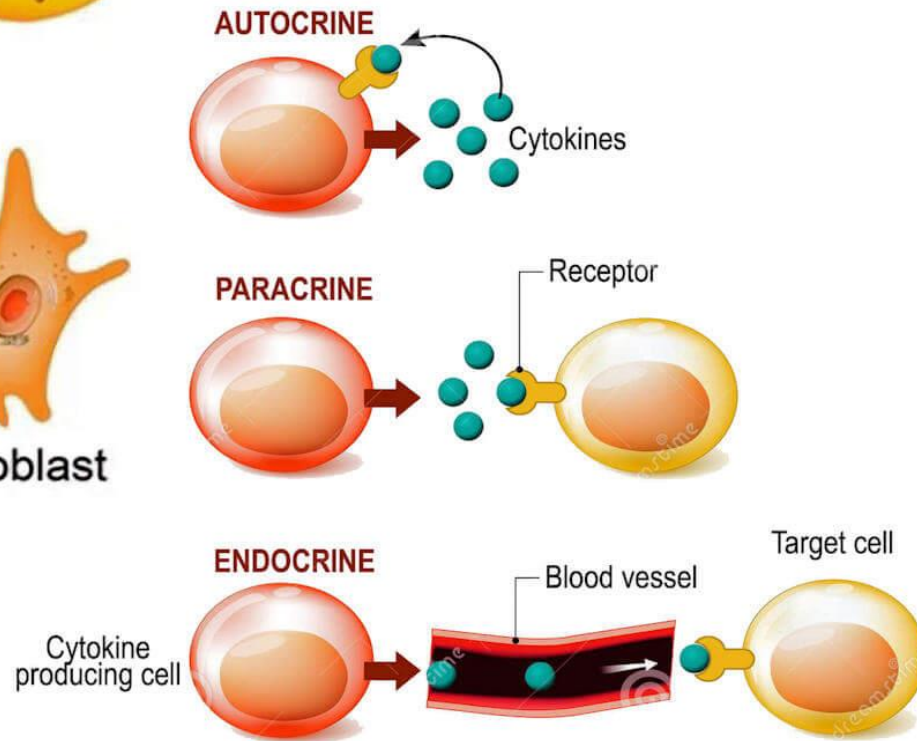
- Лабораториската дијагностика
- Covid-19
- Цитологија и Цитогенетика
- *Case report*



# cytokine



## récepteurs de cytokine





# ЦИТОКИНИ



Хемиски гласници  
"Cytos" "kines"

специфични  
протеини  
(пептиди или  
гликопротеини)  
6-70 kDa

Имун систем

растворени во  
меѓуклеточната  
течност

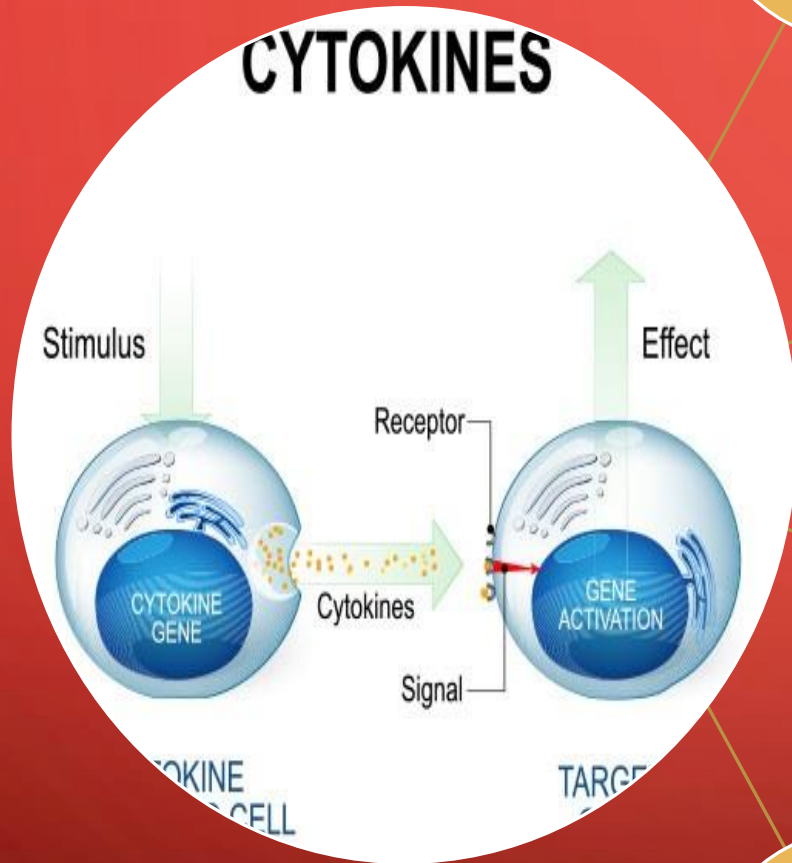
врзани за  
мембраната на  
самите клетки

После синтезата стануваат  
солубилни медијатори врзани  
за клеточната мембрана или  
се враќаат во јадрото

Дејствуваат како  
транскрипциски фактори

протеини што клетките ги создаваат и  
работат со испраќање сигнали помеѓу  
различни типови на клетки

# ЦИТОКИН-РЕЦЕПТОРИ

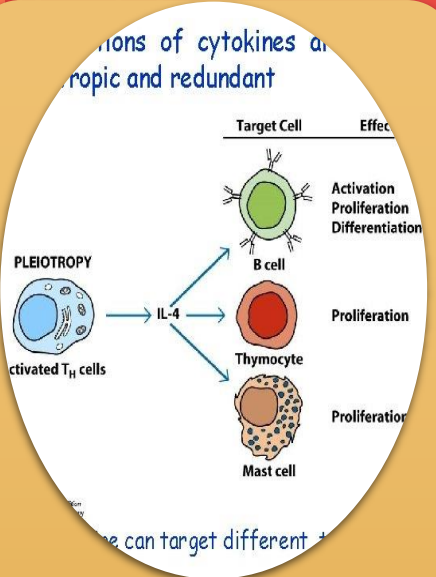


мала молекуларна тежина дејствуваат преку сложени интеракции помеѓу различни типови на клетки

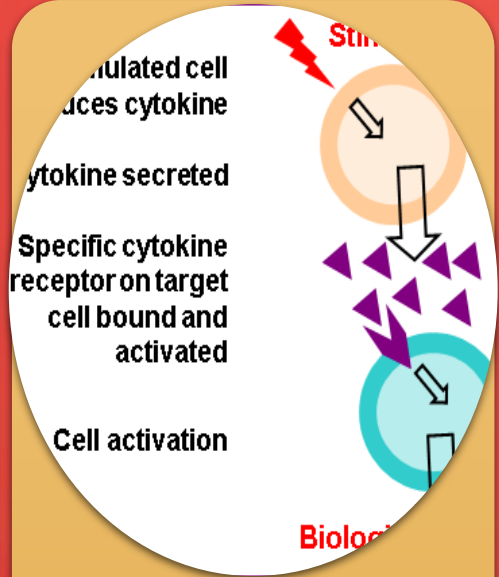
патува до својот приемник за да даде сигнал или порака

каскада на реакции

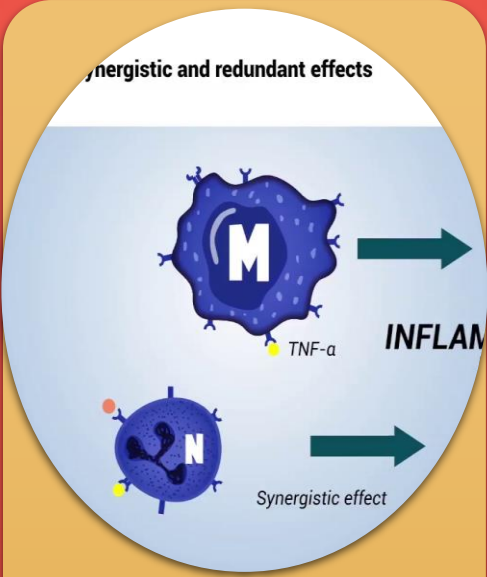
специфичен биолошки одговор



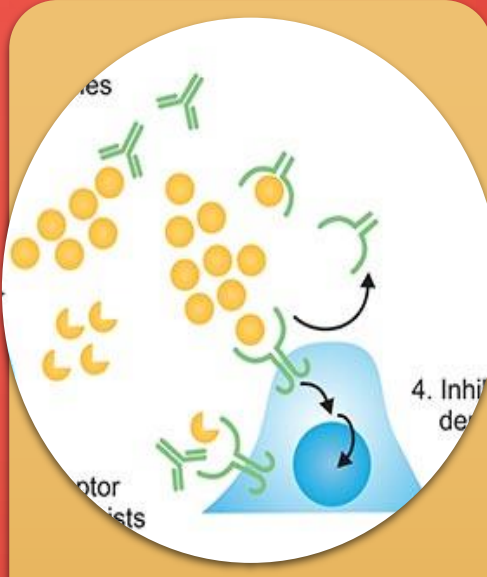
плејотропизам



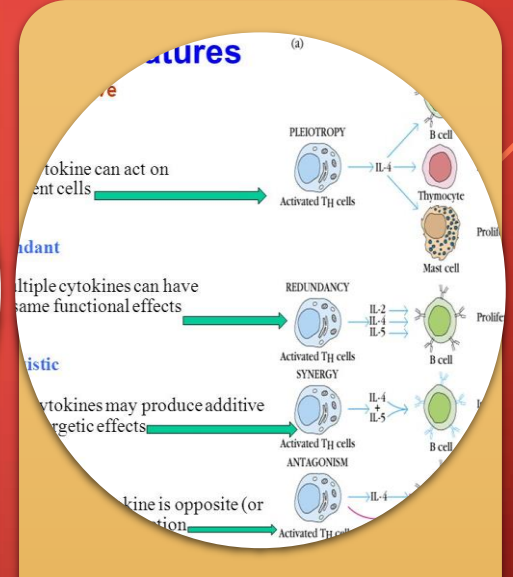
различни  
цитокини  
можат да  
создадат ист  
ефект



Синергистички  
ефект  
зајакнат меѓу  
нив

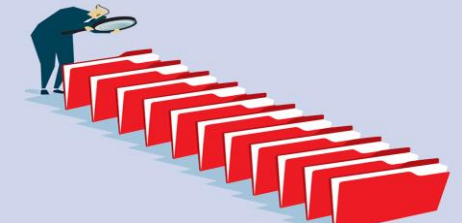


Антагонистички  
Ефект  
можат да се  
блокираат  
меѓусебно



имаат  
разновиден  
афинитет за  
нивниот  
специфичен  
рецептор

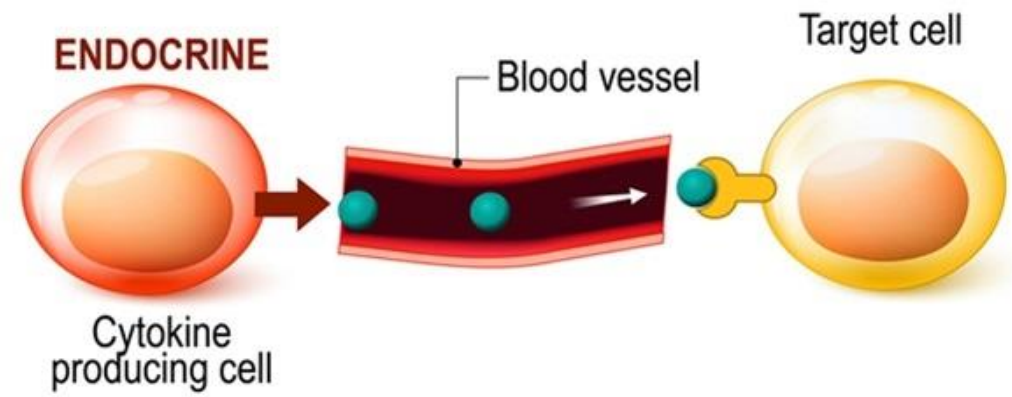
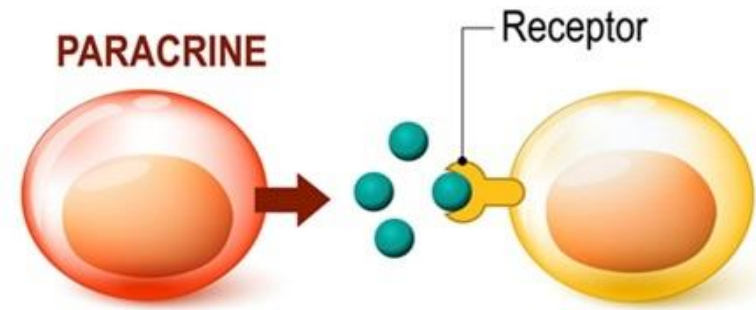
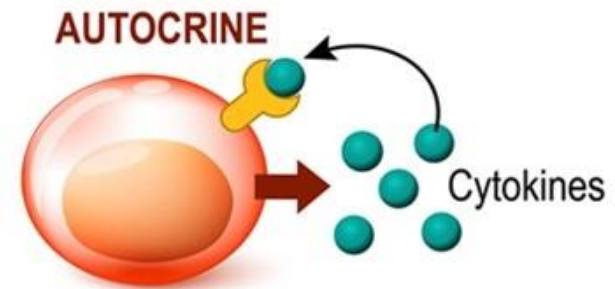




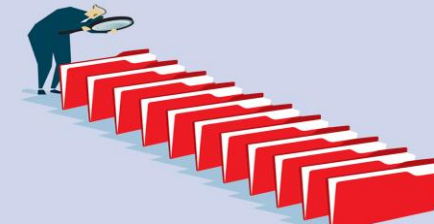
Според  
интеракциите



# CYTOKINES and cytokine receptors







**Про-воспалителна функција**

- про-воспалителни цитокини; дејствува на вродениот имунолошки одговор

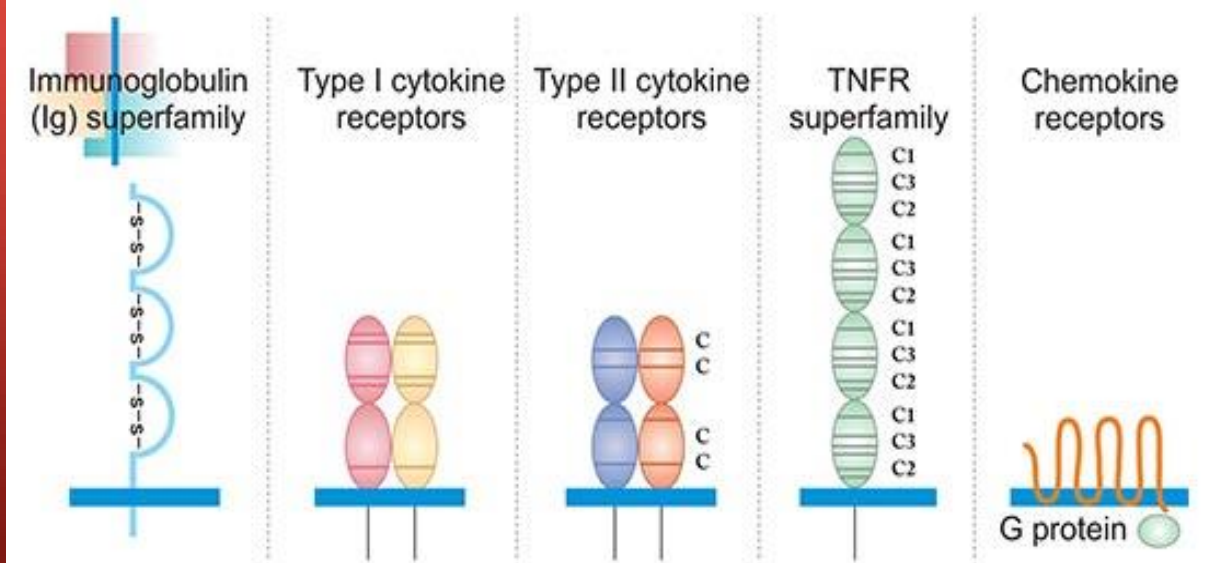
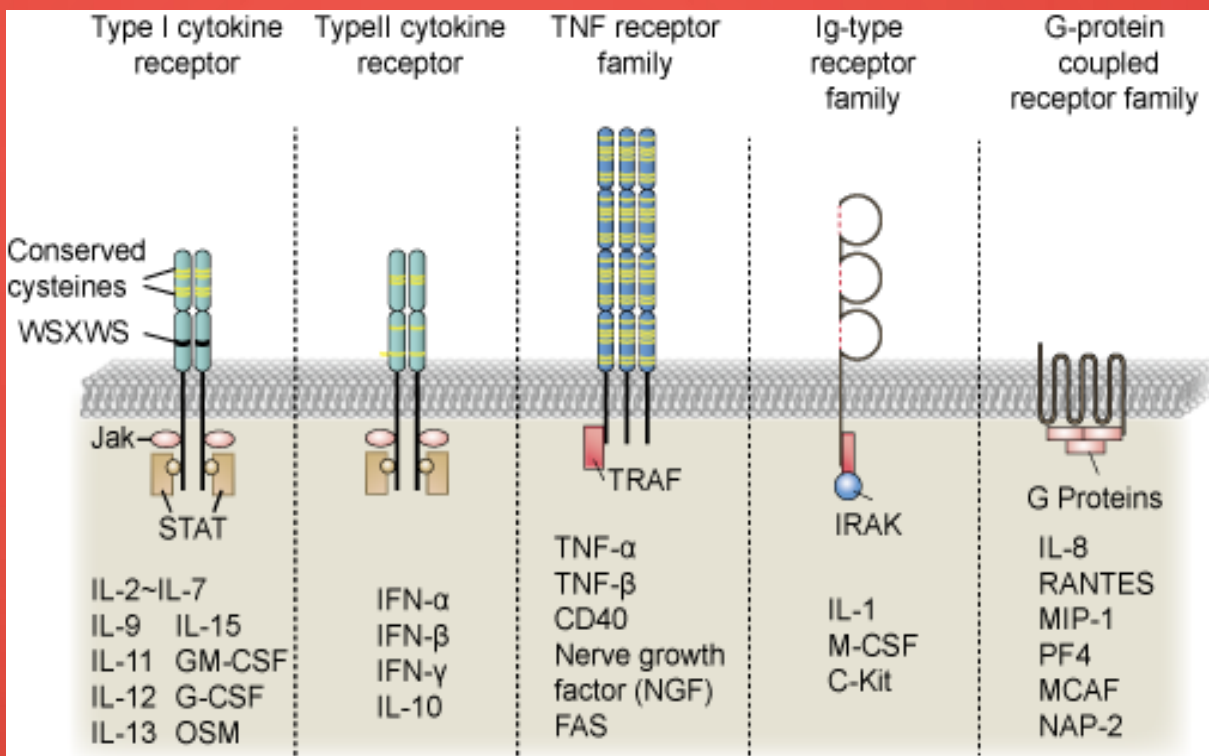
Според  
функциите

**Развојна функција, созревање на клетките и/или цитооксичност**

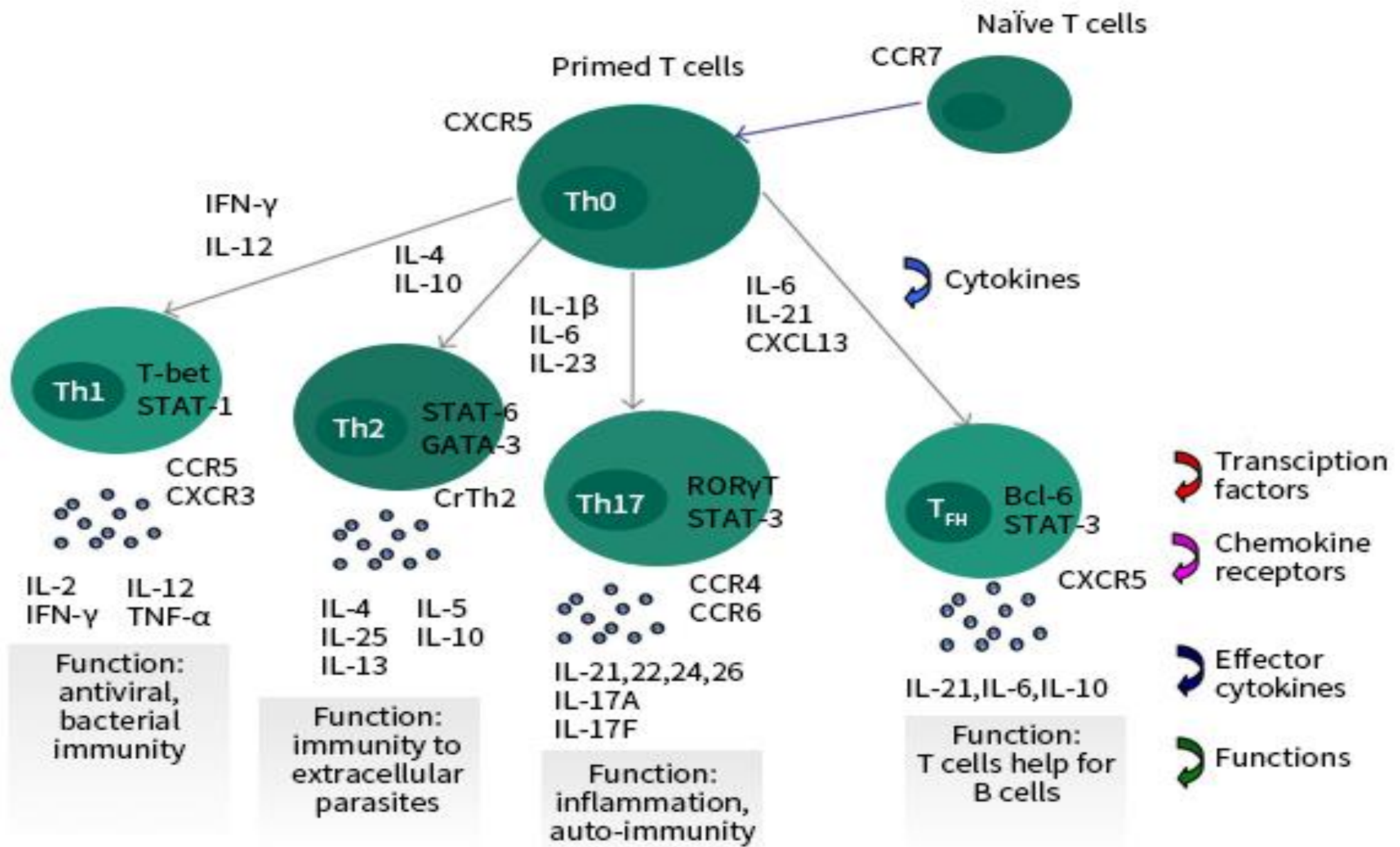
**Производство на различни имуноглобулини**

**Хематопоеетски функции**



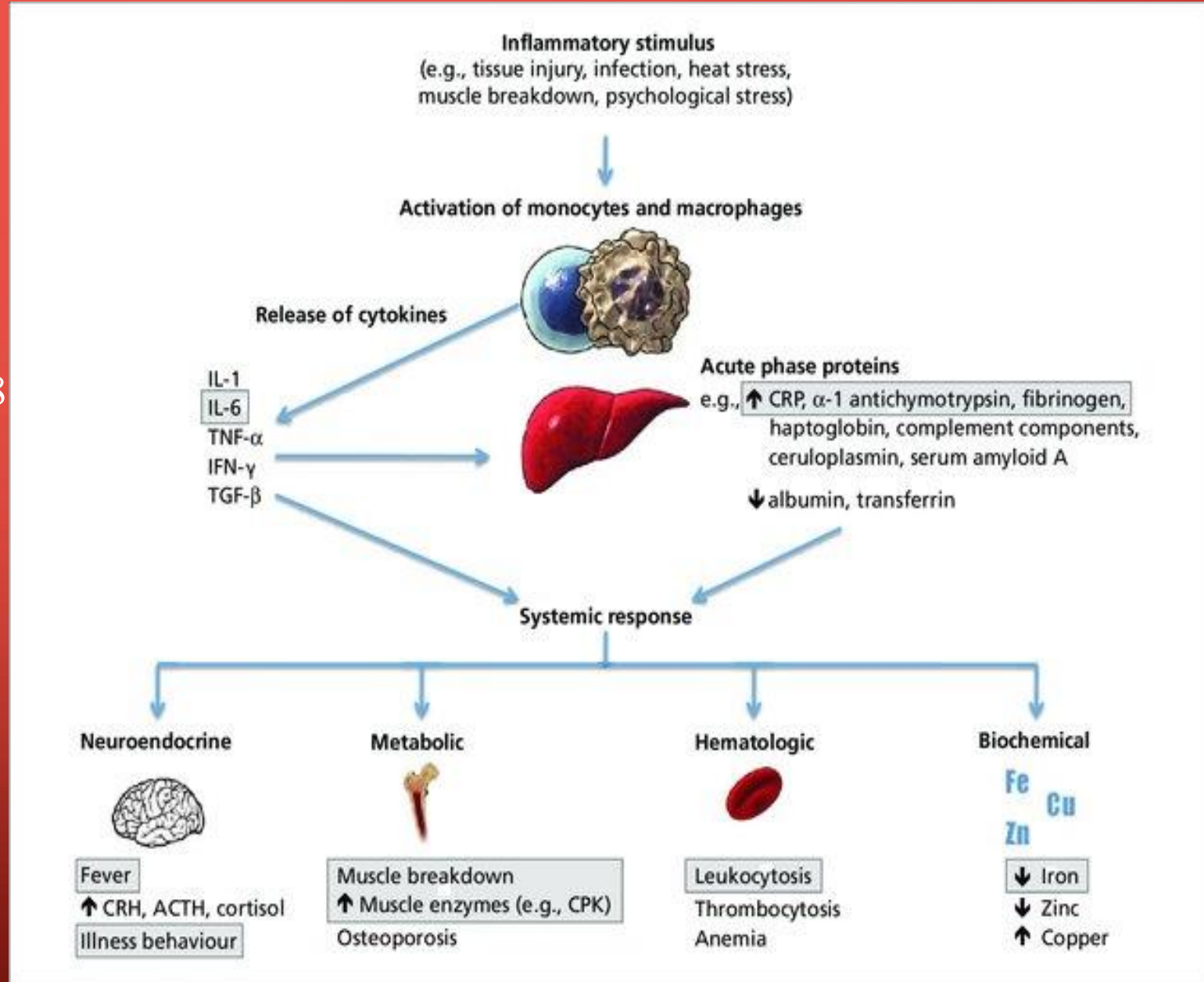


Според  
ЦИТОКИНСКИТЕ  
РЕЦЕПТОРИ



# ACUTE PHASE REACTION/RESPONSE/APR

- Инфламаторниот процес вклучува специфична клеточна и имунолока одбрамбена реакција
- Ослободување на инфламаторни медијатори/tumor necrosing factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), IL-6 , IL-8
- поттикнува хепатоцитите да започнат протеинска синтеза/намалување на продукцијата на албумин, преалбумин и трансферин/сигнификантно зголемување на синтезата на т.н. протеини на акутната фаза (C-reactive protein (CRP) итн.





# ПРОТЕИНИ НА АКУТНАТА ФАЗА/ARPS

негативни и позитивни/концентрација рапидно се зголемува за време на првите 7 дена на инфекцијата која е во тек - најчесто се контролирани директно од цитокините (TNF-a, IL-6 и IL-8)

Ограничување на ткивното оштетување

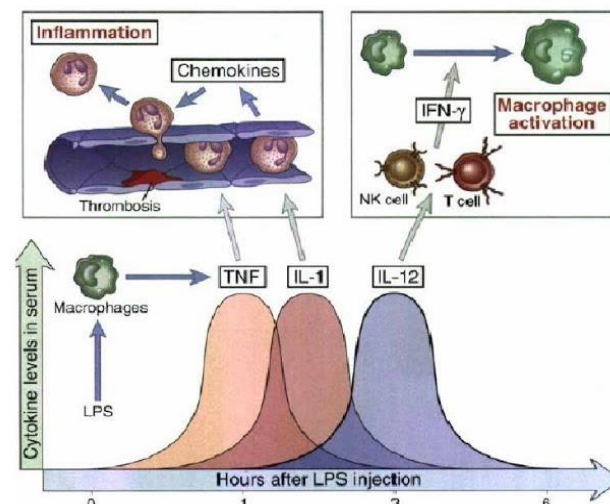
серија на реакции кои го неутрализираат и елиминираат инфламаторниот агенс

Враќање на нормалните функции на организмот /преку иницирање на репаративните процеси

- лимфоцити и макрофаги
- ендотелијални клетки, масни клетки, мускулни клетки
- Проинфламаторни и антиинфламаторни
- Ја стимулира акутната фаза и посредува во реакцијата на зголемување на продукцијата на антитела

- Зголемена телесна температура
- Зголемување на бројот на леукоцити
- Зголемана седиментација
- Повраќање
- Регулмирање на серумско железо и цинк

# Интерлеукини IL-6, 15, 18, 23, 27



- citohroma P450
- transferina
- fibronektina
- albumina

- serum amiloid A
- fibrinogena
- haptoglobina
- CRP- $\alpha$  (C-reaktivni protein)
- hepcidin
- $\alpha$ 1- antihimotripsin



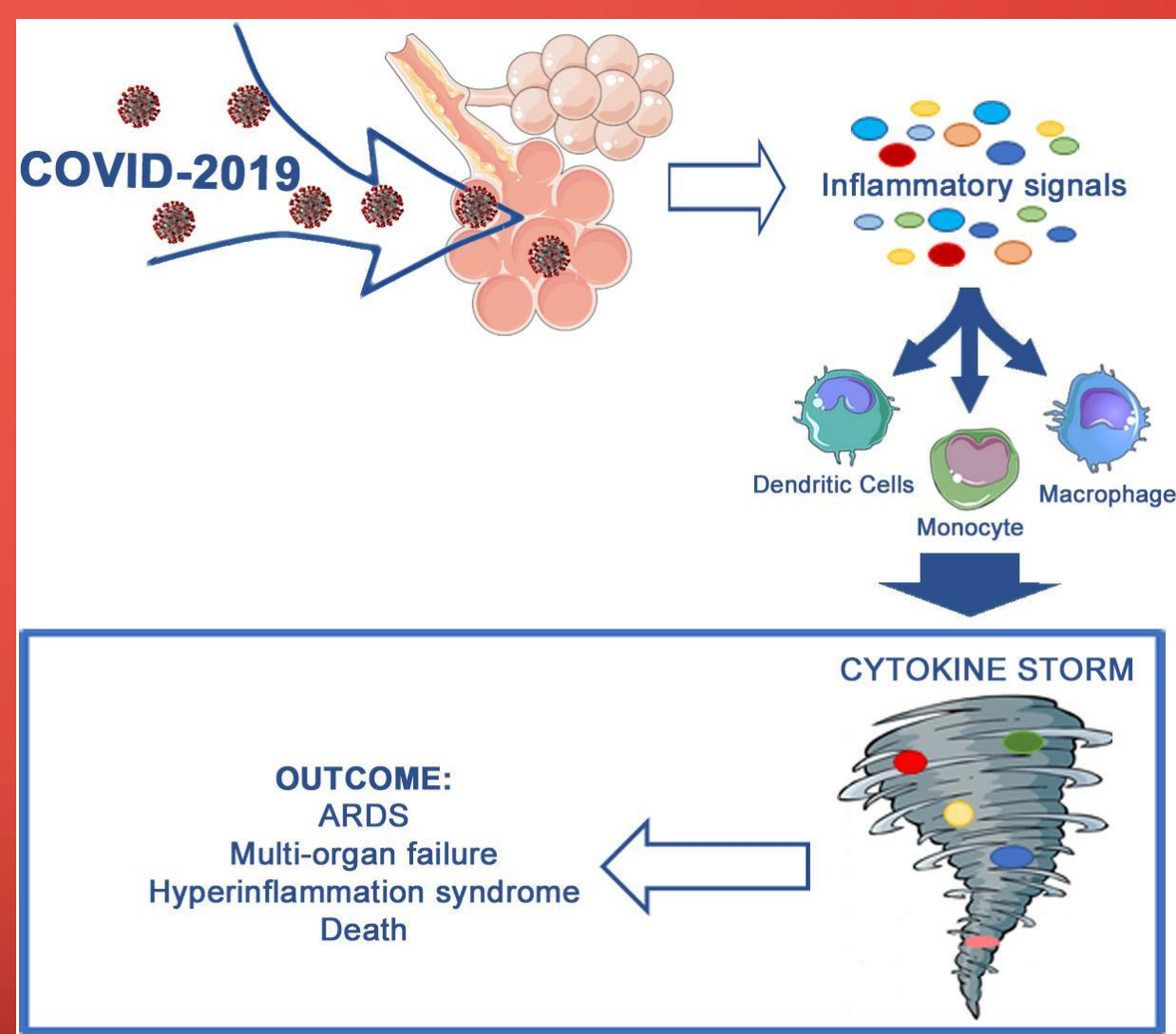
# ЦИТОКИНСКА БУРА

## *hypercytokinemia*

- IL-6 Идеален маркер за проценка на состојбата на пациентот со тежок облик на инфекција
- IL-6 расте од моментот на инфекцијата и го достигнува својот максимум после 2-3 дена
- Енормен раст и претерано зголемување на бројот на клетки од имуниот систем

-неутрофили и Т-лимфоцити

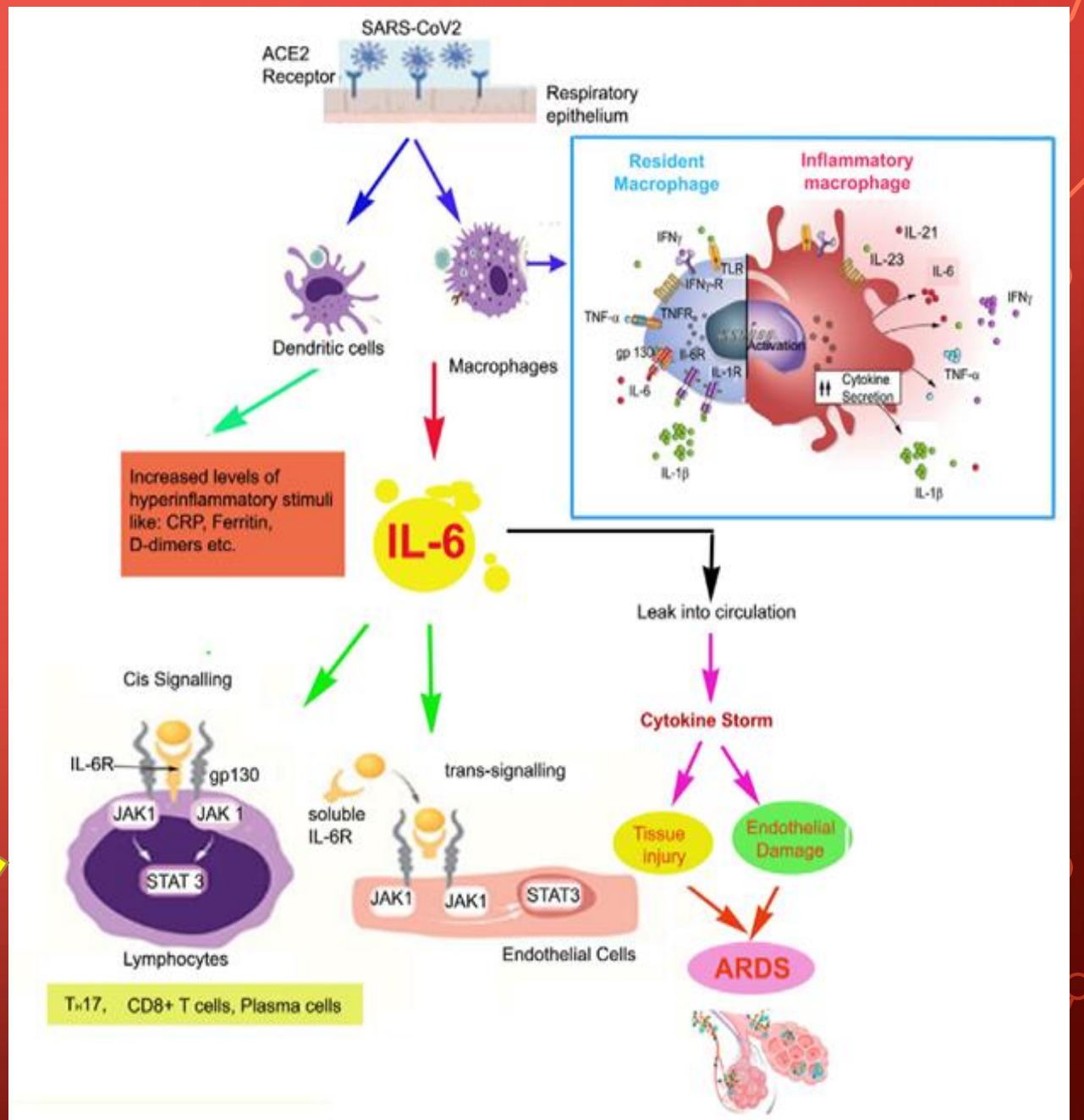
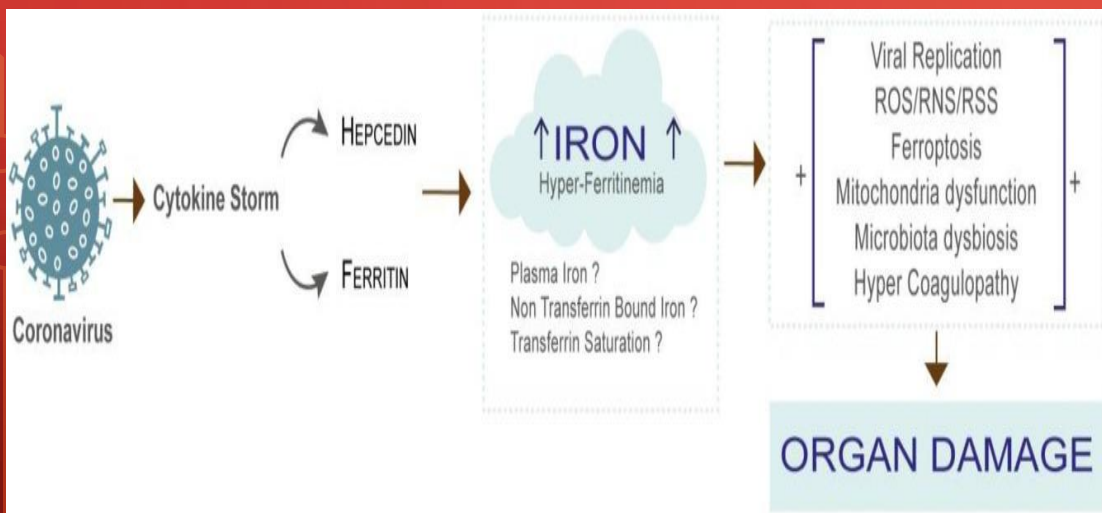
- Одговорен за оштетување на бели дробови и акутен респираторен дистрес синдром (ARDS)
- Експанзија на цитокини и оштетување на ткивата (срце, бубрези, црн дроб)
- Хипергамаглобулинемија и продукција на автоантитела
- TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, ја активираат коагулацијата и ја инхибираат фибринолизата
- Индуцира секреција на VEGF и дифузно оштетување на ендотелот на крвните садови
- Респираторна инсуфициенција



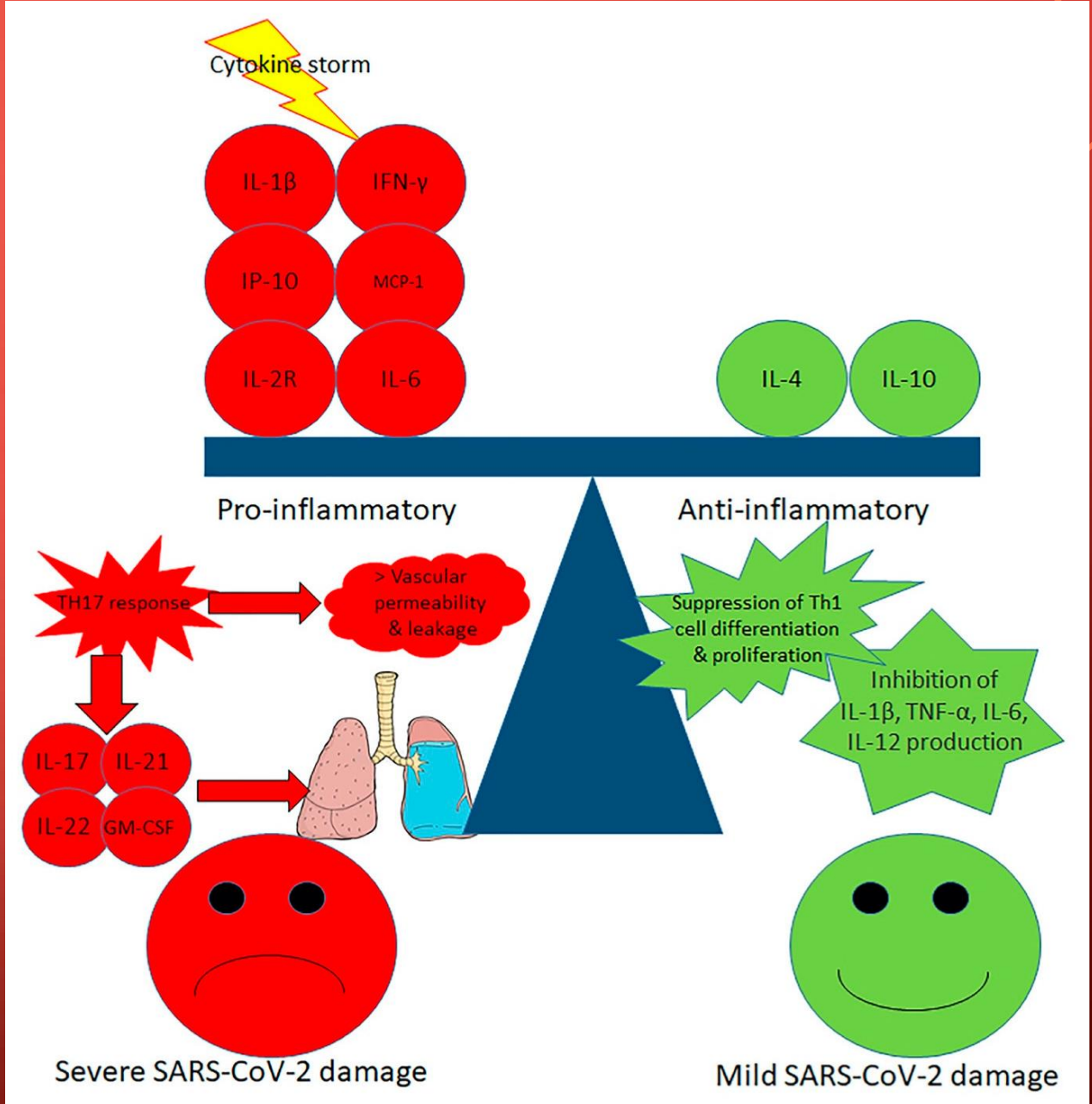
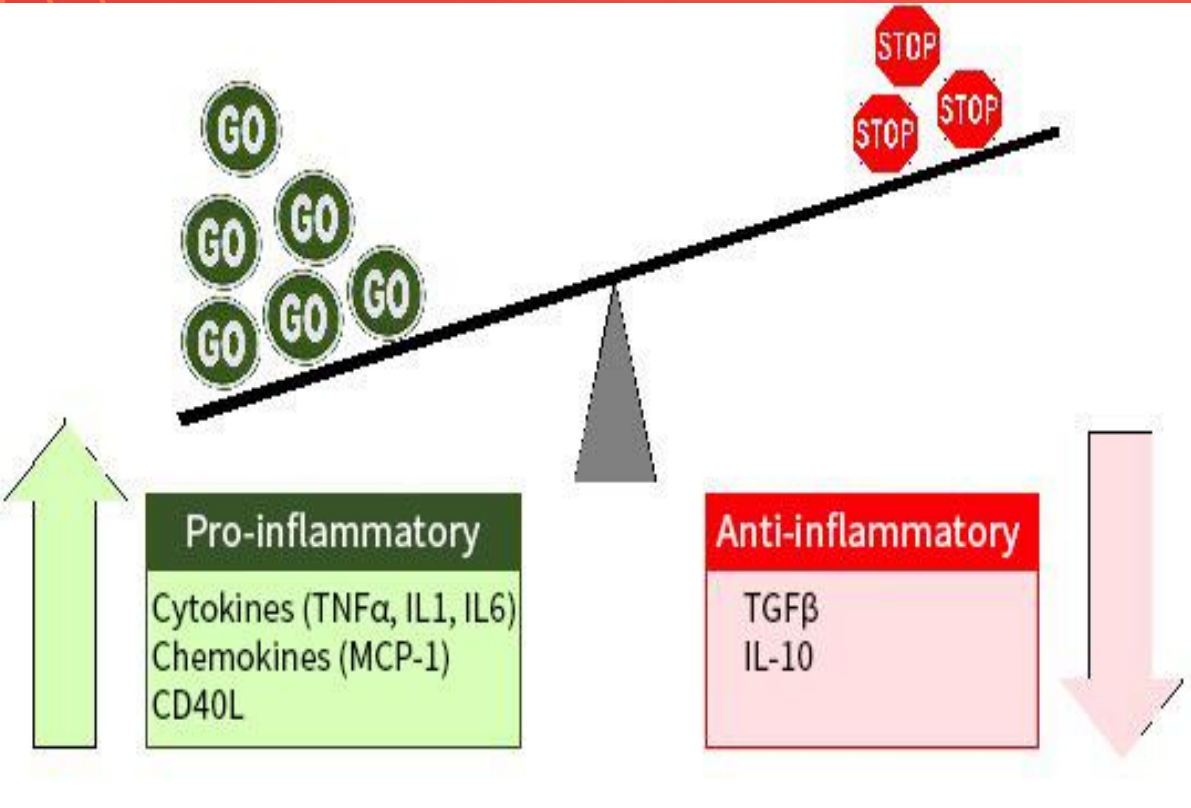
претерана реакција на имуниот систем  
која резултира со сериозни  
воспалителни процеси кои можат да  
имаат и смртни последици



- Периодот се мери во само неколку часови
- хиперимуната реакција
- „затварање“ на алвеолите во белите дробови/едем
- спречува влегување на кислородот во крвотокот
- крвните садови во бубрезите и другите витални органи
- Имуномодулатори????



“Their potential to do serious harm is very real, especially in a younger population with robust immunity.”





# CASE REPORT

- 50 год маж
- Потврден COVID-19

Results - Sample April 03, 2021 11:08

Order ID: [REDACTED]  
Created: April 03, 2021 10:44

Test	Re	Unit	Flag	Ref. Range	Date / Time
Unassigned					
• FER2P	2401.2	ug/L	> RR 300.0	- + >	03/04/2021 11:00












ИЗВЕШТАЈ	
ИСТИЧКИ /	① Специјалист / супспецијалист
ПЛИСТИЧКИ /	1A Избран лекар гинеколог
МАЛИСТИЧКИ	2 Дијагностичка лабораторија
ПРЕГЛЕД	3 Дијагностичка процедура
10	Z11.5
	Шифра по МКБ 10
	Опис на МКБ10
1 недела со симптоми на субфебрилност, со еден пик до 38 С, гадење. Коморбидитети и алергии не пријавува	
Опис	
На преглед- пулмо - влажни шумови во базални партии SPO2 - 94 - 95% д лаб - Le - 7,16...Er- 5,55...Hgb-150... Lym -1,72,,,D-dimeri - 303..(0-198) ....Fe- 9,6...LD 383...CRP-192...AST- 36 Терапија за дома - ... Tbl. Lanzoprazole 30 mg S.2x1 Tbl Moxiral 400mg S.1x1- 7 дена Tbl. Xarelto 15 mg S.1x1 Probiotik Витаминотерапија Евентуално менаџирање на терапија врз основа на резултат од КТ пулмо	

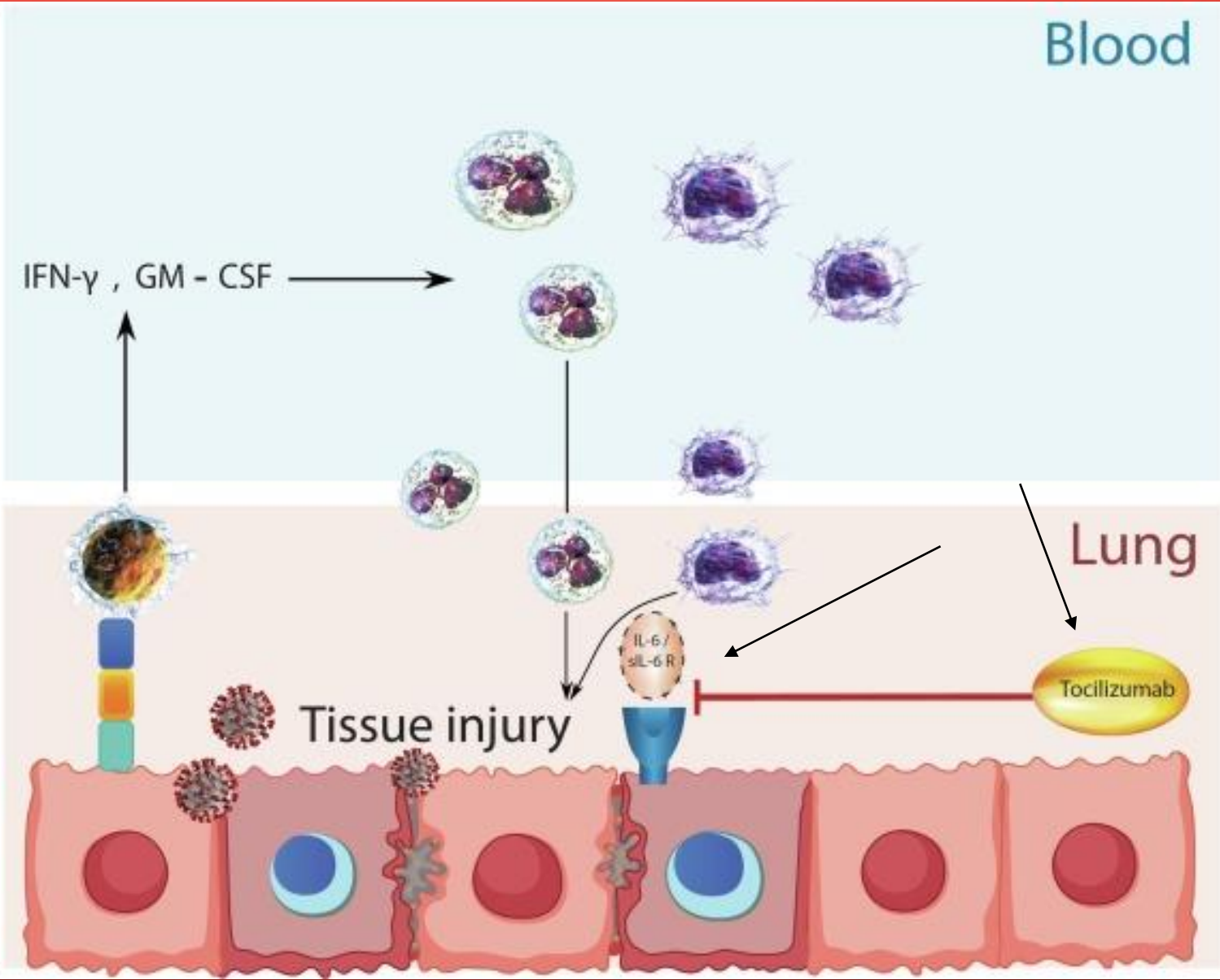
Пациент: СЛАВНО ВЕЛИЧКОВ  
Приеман број: 44698/21  
Клиника: Биохемија (25094000)  
Соба (кревет): -

Назив	Вз.	Един.	Реф. вред.	АБН	Метод
ИМУНОЛОШКИ СТАТУС					
INTERLEUKIN 6 - локални клеточни медијатори (S)	183.6	pg/ml	до 7	N	
Ензимски имунофлуоресцентен тест за бактериска сепса (прокалцитонин) (S)	0.129	ng/ml	<0.5 - локална инфекција низок ризик за сепса 0.6-2.0 - средно тежок системск и одговор на инфекција > 2.0 - силен системск и одговор на инфекција	N	

Забелешка:



-  Neutrophil
-  Monocyte
-  CD4<sup>+</sup> T lymphocyte
-  COV-2
-  TCR
-  Virus Peptide
-  MHC-2
-  Drug-Target
-  gp130
-  Type I Alveolar epithelial cells
-  Type II Alveolar epithelial cells



[Health Topics](#) ▾[Countries](#) ▾[Newsroom](#) ▾[Emergencies](#) ▾[Data](#) ▾[About WHO](#) ▾

[Home](#) / [News](#) / WHO recommends life-saving interleukin-6 receptor blockers for COVID-19 and urges producers to join efforts to rapidly increase access

[World](#)[Ana  
Gil](#)

# Interleukin-6 antagonists improve outcomes in hospitalised COVID-19 patients

 New

EDITORIAL

## Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 — Cooling the Inflammatory Soup

Eric J. Rubin, M.D., Ph.D., Dan L. Longo, M.D., and Lindsey R. Baden, M.D.

FUTURE VIROLOGY, V  
**Relationship  
treatment**

Hafize Seda Vatan:

[Article](#)[Metrics](#)

April 22, 2021

N Engl J Med 2021; 384:1564-1565

DOI: 10.1056/NEIMe2103108

Published Online: 24 Dec 2020 | <https://doi.org/10.2217/1744-2020-0100>[Virologica Sinica](#) **36**, 1093–1096 (2021) | [Cite this article](#)1424 Accesses | [Metrics](#)

# The FDA has issued an Emergency Use Authorization (EUA) for use of ACTEMRA for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adult and pediatric patients

## Which patients are authorized to receive ACTEMRA?

ACTEMRA is a prescription medication that may benefit certain adults and children (2 years of age and older) in the hospital with COVID-19 who are receiving corticosteroids and who require supplemental oxygen, or a machine that helps with their breathing (ventilator) or a machine body (extracorporeal membrane oxygenation or ECMO). The



6/2020 vol. 16

LETTER TO THE EDITOR

## Tocilizumab in severe COVID-19

Nicola Lucio Liberato <sup>1</sup>, Andrea De Monte <sup>2</sup>, Giuseppe Caravella <sup>3</sup>

[More details](#)

Arch Med Sci 2020;16(6):1457-1458

[Drugs & Diseases](#) > [Infectious Diseases](#) > [Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) Q&A](#)

## What is the role of the IL-6 inhibitor tocilizumab (Actemra) in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19)?

Updated: Jun 25, 2021 | Author: David J Cennimo, MD, FAAP, FACP, FIDSA, AAHIVS; Chief Editor: Michael Stuart Bronzi

[References](#)

**BMJ** Journals

[Subscribe](#)

[Log In](#)

[Basket](#)

Journal of  
**Investigative Medicine**

[Latest content](#)

[Current issues](#)

[Home](#) / [Archive](#) / [Volume 70, Issue 1](#)



Original research

## Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

FREE

Samiksha Gupta <sup>1</sup>, Rana Prathap Padappayil <sup>2</sup>, Agam Bansal <sup>3</sup>, Salim Daouk <sup>4</sup>, Brent Brown <sup>4</sup>

Correspondence to Dr Brent Brown, Department of Pulmonary Medicine and Critical Care, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK 73104, USA; [Brent-Brown@ouhsc.edu](mailto:Brent-Brown@ouhsc.edu)





## Calming the Storm: Natural Immunosuppressants as Adjuvants to Target the Cytokine Storm in COVID-19

Angela E. Peter<sup>1\*</sup>, B. V. Sandeep<sup>1</sup>, B. Ganga Rao<sup>2</sup> and V. Lakshmi Kalpana<sup>3</sup>

Babaei, F., Nassiri-Asl, M., and Hosseinzadeh, H. (2020). Curcumin (a constituent of turmeric): new treatment option against COVID-19. *Food Sci. Nutr.* 8, 5215. doi:10.1002/fsn3.1858

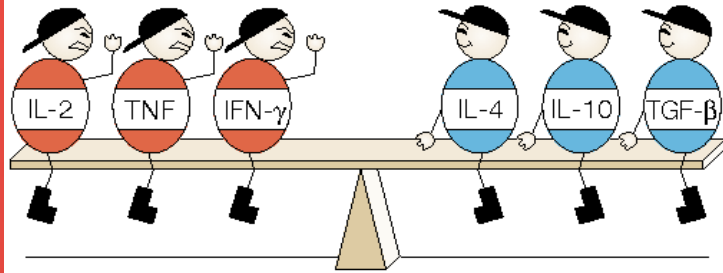
Liu, Z., and Ying, Y. (2020). The inhibitory effect of curcumin on virus-induced cytokine storm and its potential use in the associated severe pneumonia. *Front. Cell Dev. Biol.* 8, 479. doi:10.3389/fcell.2020.00479

Compound	Plant
andrographolide	andrographis paniculata
allicin	garlic
colchicine	meadow saffron and others
curcumin	<a href="#">turmeric</a>
eugenol	<a href="#">cloves</a>
gallic acid	many plants, such as pomegranate root bark, bearberry leaves, and sumac
gingerol	ginger
<a href="#">luteolin</a>	many vegetables, such as apple skin, celery, and broccoli
<a href="#">melatonin</a>	many plants
morphine and codeine	poppy seeds
<b>nicotine</b>	tobacco
<a href="#">piperine</a>	black pepper
<a href="#">quercetin</a>	many plants, such as broccoli and eggplant
<a href="#">resveratrol</a>	many plants, such as cranberries, blueberries, and mulberries

**a Traditional view**

**Pro-inflammatory**

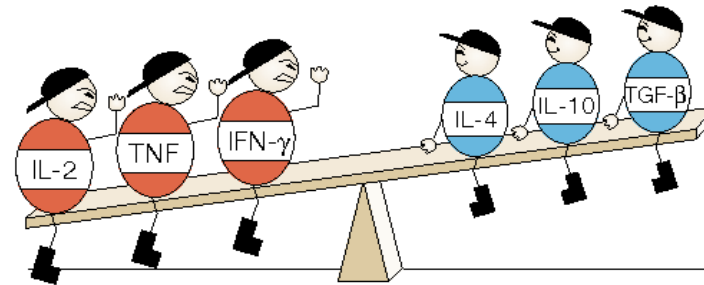
**Anti-inflammatory**



**Normal**

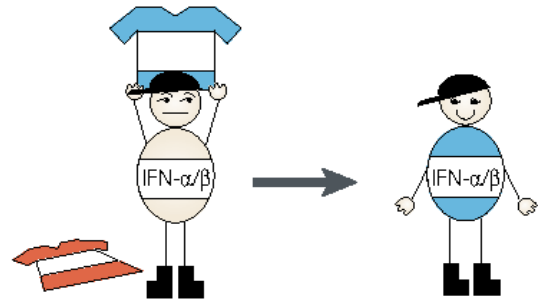
**Pro-inflammatory**

**Anti-inflammatory**



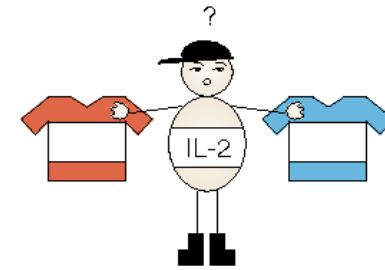
**Autoimmunity**

**b Revised view**



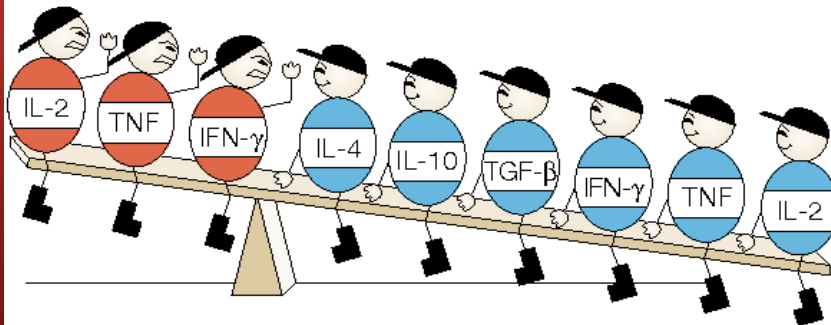
**Pro-inflammatory**

**Anti-inflammatory**

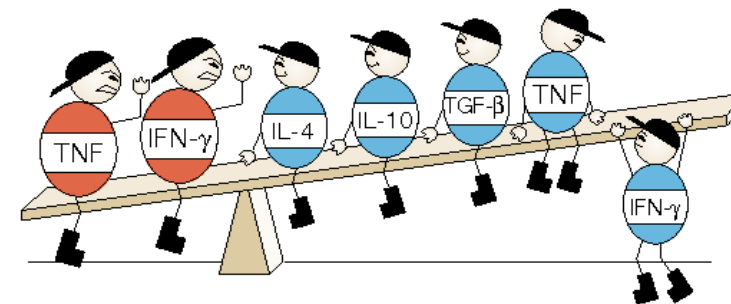


**Pro-inflammatory**

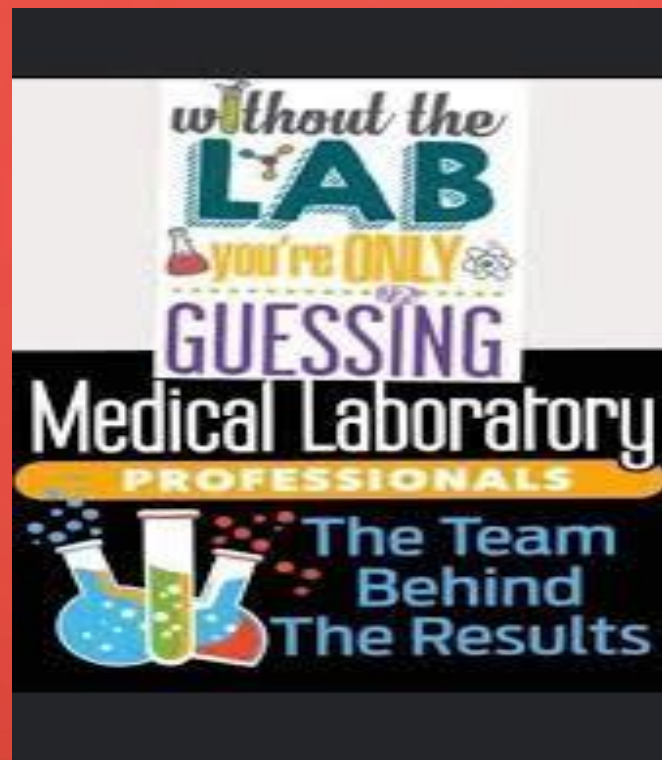
**Anti-inflammatory**



**Normal**



**Autoimmunity**



БЛАГОДАРАМ НА ВНИМАНИЕТО