

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290090** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.23

(22) Дата подачи заявки
2021.03.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/57* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГЕСТИНА В ПОЛУЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ИНГИБИРУЮЩЕГО ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

(31) 202010350632.6

(32) 2020.04.28

(33) CN

(86) PCT/CN2021/082899

(87) WO 2021/218506 2021.11.04

(71) Заявитель:

**ШЭНЬЧЖЭНЬ ЭВЕРГРИН
ТЕРАПЬЮТИКС КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:

Ду Тао Том, Ду Синь (CN)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Согласно настоящей заявке предложено применение гидроксипрогестерона капроата для лечения множества заболеваний, которые вызывают цитокиновый шторм, таких как пневмония, вызванная новым коронавирусом, разные вирулентные вирусные инфекции, побочные эффекты после лечения моноклональными антителами, побочные эффекты после лечения CAR-T, воспалительное заболевание кишечника и острый панкреатит. Кроме того, согласно настоящему изобретению также предложен способ лечения заболеваний посредством использования соответствующей фармацевтической композиции. Результаты эксперимента показывают, что прогестин гидроксипрогестерона капроат может эффективно ингибировать цитокиновый шторм и, как ожидают, представляет собой эффективное лекарственное средство для лечения заболеваний, таких как пневмония, вызванная новым коронавирусом.

A1

202290090

202290090

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГЕСТИНА В ПОЛУЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА, ИНГИБИРУЮЩЕГО ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ

Область изобретения

Раскрытие относится к области лечения заболеваний иммунной системы и инфекционных заболеваний, и, в частности, согласно данной заявке предложено применение PR2005 в изготовлении лекарственного средства для ингибирования цитокинового шторма, главным образом цитокинового шторма, вызываемого заболеваниями, такими как пневмония, вызванная новым коронавирусом.

Предшествующий уровень техники

Иммунные клетки осуществляют взаимосвязь друг с другом посредством цитокинов. Цитокины представляют собой малые молекулы, высвобождаемые клетками в кровь, которые могут позволить иммунным клеткам двигаться по участку инфицирования, фагоцитировать поврежденные клетки и даже проникать через стенки кровеносных сосудов; в то же время, цитокины также могут запускать воспаление, вызывая отек, лихорадку и боль в поврежденном организме.

Когда иммунная система активируется в ограниченной степени или неконтролируемым образом из-за факторов, таких как инфекция, лечение CART (от англ. chimeric antigen receptor T-cell - T-клетка с химерным антигенным рецептором), определенные лекарственные средства или дисбаланс в аутоиммунной регуляции, высвобождается большое многообразие цитокинов, и уровень большого числа провоспалительных цитокинов резко повышается, что называется синдромом цитокинового шторма (CRS – от англ. cytokine release syndrome - синдром высвобождения цитокинов). Синдром цитокинового шторма представляет собой системную воспалительную реакцию, вызванную сверхчувствительной активацией иммунной системы. Известные специфические симптомы включают лихорадку, головную боль, сыпь, боль в суставах, боль в мышцах, гипотензию, транссудацию, диссеминированное внутрисосудистое свертывание и даже полиорганную недостаточность и, помимо уровней цитокинов, релевантные показатели также включают лимфопению, повышенный уровень креатинина, нарушения в параметрах свертывания, повышенный уровень ферритина и белка С и тому подобное. Клинически общие причины цитокинового шторма включают лечение CART, H5N1, H1N1, SARS, MERS, COVID-19, и т.д., и участвующие цитокины включают главным образом TNF- α (от англ. tumor necrosis factor alfa - фактор некроза опухоли альфа), IL-1 (от англ. interleukin - интерлейкин), IL-2, IL-6, IL-12, IFN- α (от англ. interferon- α -

интерферон- α), IFN- β , IFN- γ , MCP-1, IL-8, G-CSF (от англ. granulocyte colony-stimulating factor - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), MCP-1 и т.д.

В настоящее время, конкретный патофизиологический механизм цитокинового шторма неясен (предположительно, связан с цитолитическим иммунным ответом), и отсутствует специальное соответствующее терапевтическое лекарственное средство. В настоящее время, наибольший опыт в клиническом лечении синдрома цитокинового шторма получен от симптомов CRS, обусловленных иммунотерапией, главным образом, адоптивной клеточной терапией. При вирусе гриппа и коронавирусных инфекциях отсутствуют очевидные протоколы лечения, и лекарственные средства, которыми пытались лечить синдром цитокинового шторма, включают агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, агонисты сфингозин-1-фосфатных рецепторов, ингибиторы циклооксигеназы, антиоксиданты, терапию на основе ингибиторов фактора некроза опухоли, внутривенный иммуноглобулин и другие терапии.

Пневмония, вызываемая новым коронавирусом (COVID-19) SARS-CoV-2, представляет собой большую угрозу здоровью человека и социальному и экономическому развитию. Значимая доля смертей из-за COVID-19 ассоциирована с цитокиновым штормом (Mehta P et al., COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression, Lancet, Vol. 395, published online on March 16, 2020; Fu B et al., Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients, J Transl Med, April 2004, Vol. 18, No. 1). Ингибирование синдрома цитокинового шторма, подобно ингибированию инвазии/репликации вируса, является одним из основных путей лечения COVID-19 и уменьшения смертности от COVID-19.

Краткое изложение сущности изобретения

Для ингибирования цитокинового шторма и лечения целого ряда заболеваний, ассоциированных с ним, авторы изобретения осуществляли скрининг большого количества лекарственных средств-кандидатов, среди которых гидроксипрогестерона капроат на стадии исследования и разработки является лекарственным средством-кандидатом с потенциалом высокой эффективности и низким уровнем побочных эффектов. Результаты анализа показывают, что гидроксипрогестерона капроат может ингибировать цитокиновый шторм в животной модели. Результаты авторов изобретения показывают, что PR2005 обладает потенциалом клинического лекарственного средства для лечения COVID-19.

В одном аспекте согласно настоящей заявке стремятся к защите применения прогестогена в изготовлении лекарственного средства для ингибирования синдрома цитокинового шторма.

В еще одном аспекте согласно настоящей заявке стремятся к защите фармацевтической композиции для ингибирования синдрома цитокинового шторма, включающей прогестоген.

В еще одном аспекте согласно настоящей заявке стремятся к защите способа лечения заболевания, вызванного коронавирусной инфекцией, включающего введение прогестогена.

Прогестоген может быть выбран из гидроксипрогестерона капроата, медроксипрогестерона ацетата, прогестерона и т.п., предпочтительно гидроксипрогестерона капроата.

Синдром цитокинового шторма может быть вызван разными вирусными инфекциями, терапией макромолекулярными антителами, трансплантацией органов или терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T).

Инфекция может представлять собой коронавирусную инфекцию, вирусную инфекцию грипп и другую вирусную инфекцию.

Заболевание, вызванное коронавирусной инфекцией, может представлять собой пневмонию, вызванную новым коронавирусом, ближневосточный респираторный синдром и тяжелый острый респираторный синдром, предпочтительно пневмонию, вызванную новым коронавирусом, и данные заболевания лечат посредством введения прогестогена для ингибирования синдрома цитокинового шторма при данных заболеваниях.

Новый коронавирус, описанный в настоящей заявке, имеет множество номенклатур, включая новый коронавирус, 2019-nCov и SARS-CoV-2 (официально называемый международным комитетом по таксономии вирусов), но, не ограничиваясь ими; заболевание, вызванное после инфицирования данным вирусом, может называться пневмонией, вызываемой новым коронавирусом, NCP, COVID-19 (официально называемым всемирной организацией здравоохранения) и тому подобное.

Гидроксипрогестерона капроат в настоящей заявке также называется 17- α гидроксипрогестерона капроатом, 17-HPC, 17-гидроксипрогестерона капроатом, 17-гидроксигексилпрогестероном или PR2005 с номером CAS: 630-56-8, используемым в экспериментальной части.

Лекарственное средство в настоящей заявке может находиться в любой клинически приемлемой дозированной лекарственной форме, и данное

лекарственное средство в лечении по настоящей заявке может быть введено в любой клинически приемлемой дозированной лекарственной форме. Конкретные дозированные лекарственные формы включают таблетки, капсулы, пероральные жидкости, инъекции, порошки для приготовления инъекций и тому подобное, но, не ограничиваются ими.

Лекарственное средство, полученное посредством настоящего раскрытия, может также содержать другие известные и неизвестные лекарственные средства для лечения релевантных заболеваний, другие известные и неизвестные лекарственные средства для лечения релевантных заболеваний можно также использовать в способе лечения по настоящему раскрытию, данные лекарственные средства включают лекарственные средства, используемые для лечения аутоиммунных заболеваний, такие как иммунодепрессанты, агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, агонисты сфингозин-1-фосфатных рецепторов, ингибиторы циклооксигеназы, антиоксиданты, терапия на основе ингибиторов фактора некроза опухоли, внутривенный иммуноглобулин и другие терапии; лекарственные средства, используемые для лечения инфекций, такие как антибиотики, противогрибковые лекарственные средства, ингибиторы репликации вируса и ингибиторы инвазии вируса; и известные и неизвестные лекарственные средства для лечения симптомов, таких как лихорадка, рвота и проблемы кожи при родственных заболеваниях, но не ограничиваются ими.

В соответствии с полученной/вводимой дозированной лекарственной формой, в лекарственном средстве могут быть использованы разные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, включая вещества покрытия, растворители, солюбилизаторы, связующие вещества, стабилизаторы, антиоксиданты, регуляторы pH и корригенты, но, не ограничиваясь ими, и данные вспомогательные вещества могут быть выбраны специалистами в данной области в соответствии с общим знанием в фармации.

Подробное описание

Подопытные животные и материалы:

В данном анализе использовали гуманизированных мышей, скрещиваемых в специальных условиях, свободных от патогенов. Все способы тестирования были одобрены комитетом по контролю этических норм обращения с животными. Все антитела, используемые для проточной цитометрии, приобретали на стороне. Все уровни эндотоксинов данных антител были меньше чем 0,5 мЕд/мг.

Человеческие мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC - от англ. peripheral blood mononuclear cell) также использовали в данном анализе. Выделенные человеческие PBMC промывали фосфатным буфером. После лизирования эритроцитов ядродержащие клетки три раза промывали фосфатным буфером.

Аналитический способ и процедуры:

В общем, отношение человеческих CD45 клеток к мышинным CD45 клеткам в селезенке и крови гуманизированных мышей с тяжелым комбинированным иммунодефицитом (hu-SCID) составляло 3:1 и 0,4:1, соответственно, после постадаптивного переноса человеческих мононуклеарных клеток периферической крови (PBMC) на протяжении 10 суток. Это было эквивалентно $(1-2) \times 10^7$ человеческих CD45 клеток в селезенке и 1×10^6 человеческих CD45 клеток на миллилитр крови.

Сообщалось, что муromonab-CD3 (ОКТ3) будет вызывать тяжелое вредное действие после инфузии. После 10 суток адоптивного переноса человеческих PBMC человеческие клетки, выделенные из селезенки hu-SCID мышей, все еще могли связываться с ОКТ3.

В данном анализе авторы изобретения выбрали как внутривенные (в.в.), так и внутрибрюшинные (в.б.) пути введения, поскольку поглощение антител было медленнее после внутрибрюшинной инъекции.

Каждой гуманизированной мыши для данного анализа сначала внутривенно инъецировали 2×10^7 PBMC. Спустя 10 суток, каждой мыши инъецировали ОКТ3 или контрольный IgG (2 мкг или 10 мкг, в.в. или в.б.).

Осуществляли забор крови у мышей через 10 мин, 20 мин и 60 мин после введения ОКТ3 и контрольного IgG. Затем систему мультиплексного иммуноанализа применяли в отношении собранной гепаринизированной плазмы для анализа цитокинов. Измеряемые цитокины включали человеческий IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17, IFN- γ и TNF- α . Мышей умерщвляли после сбора крови (60 мин). Затем маркер их активации анализировали посредством проточной цитометрии. Человеческие мононуклеарные клетки периферической крови в селезенке мыши блокировали 2.4G2 и затем окрашивали флуоресцентно мечеными CD69, CD25, CD45 и CD3.

Измерение температуры тела: ректальную температуру мышей измеряли перед обработкой, и ректальную температуру еще раз измеряли перед каждым моментом забора крови. Температуру измеряли посредством вставки ректального

зонда термодатчика и ожидания стабилизации числового значения (примерно 10 с) с получением измеренного значения. Мышей с температурой тела ниже, чем 32°C, умерщвляли.

Измерения клинического балльного показателя: как рекомендовано Канадским советом по уходу за животными (www.ccac.ca/en/_standards/guidelines), авторы изобретения проводили предварительные исследования для определения наиболее соответствующих клинических симптомов и оценочных критериев. За мышами наблюдали в каждый момент времени и присваивали один клинический балльный показатель. Балльный показатель: 0 = нормальная активность; 1 = нормальная активность, шерсть в вертикальном положении и походка на цыпочках; 2 = выгнутая спина, сниженная активность, но все еще имеется активность; 3 = слишком мало активности, но все еще имеется активность при стимуляции; 4 = умирание. Мышей с клиническим балльным показателем 4 умерщвляли. Статистический анализ затем проводили по межгрупповым различиям в анализируемых данных.

Результаты анализа:

Наблюдение за симптомами после инъекции антитела:

Животные, которым инъецировали ОКТЗ:

Группа в.б. инъекции: при введении в.б. путем при низкой дозе 2 мкг все hu-SCID мыши оставались без изменений. Hu-SCID мышей, получающих в.б. введение 10 мкг ОКТЗ, клинически оценивали как умеренных (выгнутая спина, слишком маленькая активность), и одна из 5 мышей умирала и ее умерщвляли через 2 ч.

Группа в.в. инъекции: Hu-SCID мыши демонстрировали от умеренного до тяжелого ответа в пределах 1 ч, когда им внутривенно давали 2 мкг ОКТЗ. Две из четырех мышей должны были быть безболезненно умерщвлены, в то время как оставшиеся две мыши демонстрировали умеренные симптомы, но медленно восстанавливались за 5 часов. Ответ мышей на 10 мкг ОКТЗ, которым осуществляли внутривенную инъекцию, был тяжелым, таким образом, всех мышей умерщвляли через 1 ч.

Животные, которым инъецировали поликлональное антитело ATG:

Никаких клинических симптомов не было обнаружено у мышей hu-SCID, которым инъецировали контрольный IgG или посредством в.б., или посредством в.в. введения.

Гипотермия после инъекции антител

И гипотермия и гипертермия встречаются при цитокиновом шторме. В связи с этим, авторы изобретения проводили наблюдения.

Группа ОКТЗ: ректальная температура снижалась значимо с 37°C до 32°C или ниже за 1 ч, после в.б. или в.в. инъекции 10 мкг ОКТЗ. При более низкой дозе 2 мкг введение в.в путем приводило к временной гипотермии (примерно 32°C) через 1 ч с частичным восстановлением, спустя 5 ч; умеренные изменения, которые происходили после введения в.б. путем, были похожи на изменения, которые происходили после инъекции контрольного человеческого IgG.

Контрольная группа IgG: отсутствие очевидного изменения в температуре тела.

Изменения в циркулирующих цитокинах после инъекции антител:

После инъекции антител для определения того, был ли индуцирован цитокиновый шторм, авторы изобретения выявляли цитокины (человеческий IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL17, IFN- γ и TNF- α) в плазме hu-SCID мышей.

Группа ОКТЗ: ОКТЗ-IP, инъецируемое внутривенно в высокой дозе (10 мкг), может вызывать продукцию множества цитокинов, включая IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 и IFN- γ , и их концентрации постепенно повышались за 5 ч анализа; кроме того, продукция TNF- α также индуцировалась, но его пик появлялся раньше (на уровне 1 ч). Hu-SCID мышей, которые получали в.в. инъекцию ОКТЗ в высокой дозе, умерщвляли после 1 ч, таким образом цитокины после данного момента времени не могли быть выявлены. Индуцируемые цитокины редко выявляли в любой момент времени, несмотря на то, инъецировали ли 2 мкг ОКТЗ внутривенно или внутривенно.

Контрольная группа IgG: изменений в цитокинах не наблюдали.

Группа обработки PR2005:

В сутки 8 и 9 после внутривенной инъекции PBMC в гуманизированных мышях (за 48 часов и 24 часа до инъекции антител) животным внутривенно инъецировали лекарственное средство-кандидат PR2005 (5 мг/кг). После применения PR2005 животные не демонстрировали значимых изменений в температуре тела после получения ОКТЗ. В группе животных с использованием PR2005 и ОКТЗ одновременно концентрация цитокинов в крови также по существу была ниже, чем концентрация цитокинов в крови животных с использованием только ОКТЗ. Результаты подробно представлены в Таблицах 1-4.

Таблица 1. Снижение ректальной температуры у мышей hu-SCID, вызываемое инъекцией ОКТЗ. Данные представлены в виде среднего значения

каждой группы животных. В сравнении с контрольной группой в один и тот же момент времени

	IgG				ОКТ3								
	10 мкг				2 мкг				10 мкг				
Время (ч)	0	1	2	5	0	1	2	5	0	1	2	5	
Темп	37,7	36,6	35,3	36,1	37,7	35,6	34,8	35,4	37,7	31,7	31,1	30,6	в.б.
	37,7	35,7	34,5	35,0	37,7	31,7	33,8	34,9	37,7	31,9			в.в.

Таблица 2. Цитокины, индуцируемые после инъекции ОКТ3. Ну-SCID мышам внутрибрюшинно инъецировали 10 мкг ОКТ3 (черные столбцы) или контроль IgG (серые столбцы). Образцы крови отбирали в моменты времени 1 ч, 2 ч и 5 ч, соответственно, для определения концентрации циркулирующих цитокинов. Чувствительность (предел выявления) аналитического способа составляла 1 нг·мл⁻¹. Данные выражены в виде среднего значения каждой группы животных. В сравнении с контрольной группой в один и тот же момент времени

Время (ч) Концентрация (пг/мл)		IL-1 β					
		1		2		5	
		30,0	44,0	30,0	77,5	30,0	97,4
		IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)		IL-4					
		1		2		5	
		33	61	40	182	37	259
		IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)		IL-6					
		1		2		5	
		35	96	35	160	35	252
		IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)		IFN- γ					
		1		2		5	
		1910	7015	2119	23574	1597	25783
		IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)		IL-2					
		1		2		5	
		23,4	39,0	21,5	75,9	19,3	89,4

	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-5					
	1		2		5	
	57	72	57	98	57	158
	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-10					
	1		2		5	
	694	3319	694	11001	694	20052
	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	TNF- α					
	1		2		5	
	51	1409	51	1127	51	655
	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3	IgG	ОКТ3

Таблица 3. За 48 часов до инъекции антител лекарственное средство – кандидат PR2005 (5 мг/кг) внутривенно инъецировали животным. Образцы крови отбирали в моменты времени 1 ч, 2 ч и 5 ч, соответственно, для определения концентрации циркулирующих цитокинов. Чувствительность (предел выявления) аналитического способа составила 1 нг·мл⁻¹. Данные выражены в виде среднего значения каждой группы животных. В сравнении с контрольной группой в один и тот же момент времени

Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-1 β								
	1			2			5		
	30,0	37,4	44,0	30,0	69,1	77,5	30,0	93,5	97,4
	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-4								
	1			2			5		
	33	49	61	40	151	182	37	221	259
	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3
Время (ч)	IL-6								
	1			2			5		

Концентрация (пг/мл)	35	88	96	35	123	160	35	146	252
	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IFN- γ								
	1			2			5		
	1910	5550	7015	2119	13231	23574	1597	18388	25783
	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-2								
	1			2			5		
	23,4	32,7	39,0	21,5	65,7	75,9	19,3	70,4	89,4
	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-5								
	1			2			5		
	57	71	72	57	81	98	57	115	158
	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-10								
	1			2			5		
	694	3085	3319	694	6885	11001	694	15016	20052
	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	TNF- α								
	1			2			5		
	51	1383	1409	51	733	1127	51	442	655
	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3	IgG	PR2005+ OKT3	OKT3

		ОКТ3			ОКТ3			ОКТ3	
--	--	------	--	--	------	--	--	------	--

Таблица 4. За 24 часа до инъекции антител животным внутрибрюшинно инъецировали лекарственное средство-кандидат PR2005 (5 мг/кг). Образцы крови отбирали в моменты времени 1 ч, 2 ч и 5 ч, соответственно, для определения концентрации циркулирующих цитокинов. Чувствительность (предел выявления) аналитического способа составляла 1 нг·мл⁻¹. Данные выражены в виде среднего значения каждой группы животных. В сравнении с контрольной группой в один и тот же момент времени

Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-1 β								
	1			2			5		
	30,0	35,4	44,0	30,0	44,1	77,5	30,0	39,8	97,4
	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-4								
	1			2			5		
	33	39	61	40	114	182	37	132	259
	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-6								
	1			2			5		
	35	51	96	35	70	160	35	69	252
	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IFN- γ								
	1			2			5		
	1910	3960	7015	2119	4621	23574	1597	11359	25783
	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3
Время (ч)	IL-2								
	1			2			5		

Концентрация (пг/мл)	23,4	29,7	39,0	21,5	40,1	75,9	19,3	39,7	89,4
	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-5								
	1			2			5		
	57	64	72	57	76	98	57	81	158
	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	IL-10								
	1			2			5		
	694	882	3319	694	1961	11001	694	8614	20052
	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3
Время (ч) Концентрация (пг/мл)	TNF- α								
	1			2			5		
	51	438	1409	51	412	1127	51	110	655
	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3	IgG	PR2005+ ОКТ3	ОКТ3

Заключение: результаты анализа показывают, что PR2005 может ингибировать ОКТ3-индуцируемый иммунный шторм в животной модели.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение прогестогена в изготовлении лекарственного средства для ингибирования синдрома цитокинового шторма.

2. Применение по п. 1, в котором прогестоген представляет собой гидроксипрогестерона капроат.

3. Применение по п. 1 или п. 2, в котором синдром цитокинового шторма индуцирован разными вирусными инфекциями, терапией макромолекулярными антителами, трансплантацией органов или терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T).

4. Применение по п. 3, в котором синдром цитокинового шторма индуцирован коронавирусом, вирусом гриппа и другими вирусными инфекциями.

5. Применение по п. 4, в котором синдром цитокинового шторма индуцирован новой коронавирусной инфекцией.

6. Фармацевтическая композиция для ингибирования синдрома цитокинового шторма, содержащая прогестоген.

7. Фармацевтическая композиция по п. 6, в которой прогестоген представляет собой гидроксипрогестерона капроат.

8. Фармацевтическая композиция по п. 6 или п. 7, где синдром цитокинового шторма индуцирован разными вирусными инфекциями, терапией макромолекулярными антителами, трансплантацией органов или терапией Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR-T).

9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где синдром цитокинового шторма индуцирован коронавирусной инфекцией.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где синдром цитокинового шторма индуцирован новой коронавирусной инфекцией.

11. Способ лечения заболевания, вызванного коронавирусной инфекцией, включающий введение прогестогена.

12. Способ по п. 11, в котором прогестоген представляет собой гидроксипрогестерона капроат.

13. Способ по п. 11 или п. 12, где коронавирус представляет собой новый коронавирус.

14. Способ по любому из п.п. 11-13, где заболевание, вызванное коронавирусной инфекцией, представляет собой пневмонию, вызванную новым коронавирусом.

15. Способ по любому из п.п. 11-14, включающий введение прогестогена для ингибирования синдрома цитокинового шторма при заболевании, вызванном коронавирусной инфекцией.