

УДК 615.03:615.06

<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-423-429>

Оригинальная статья | Original article

# Оценка нефротоксических свойств фавипиравира на модели клеточной линии RPTEC

В.А. Евтеев<sup>1,✉</sup>, И.С. Семенова<sup>1</sup>, Н.Д. Бунятян<sup>1,2</sup>, А.Б. Прокофьев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Контактное лицо: Евтеев Владимир Александрович [evteev@expmed.ru](mailto:evteev@expmed.ru)

## РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Фавипиравир – противовирусный препарат, относящийся к группе ингибиторов РНК-полимераз, применяется в терапии COVID-19. Одной из нежелательных реакций при применении фавипиравира является нарушение функции почек.

**Цель.** Изучение нефротоксичности фавипиравира путем оценки его влияния на целостность монослоя клеточной линии RPTEC.

**Материалы и методы.** В исследовании использовали клеточную линию проксимальных почечных канальцев человека RPTEC (renal proximal tubule epithelial cells), которую культивировали в планшетах с мембранными вставками с диаметром пор 0,4 мкм. Посевная концентрация клеток составляла  $6 \times 10^4$  клеток/см<sup>2</sup>. В лунки планшета добавляли раствор фавипиравира в концентрациях 5, 10 и 15 мкг/мл. Оценку нефротоксического действия проводили по измерению трансэпителиального сопротивления (transepithelial electrical resistance, TEER) монослоя RPTEC. Критерием наличия нефротоксического действия считали снижение трансэпителиального сопротивления до значений 120–140 Ом $\times$ см<sup>2</sup>.

**Результаты.** Инкубирование клеток линии RPTEC с раствором фавипиравира дозозависимо вызывало понижение TEER монослоя RPTEC. Однако показатели TEER (250–280 Ом $\times$ см<sup>2</sup>) через 6 сут инкубации с фавипиравиром не достигли критических значений (120–140 Ом $\times$ см<sup>2</sup>).

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния фавипиравира на показатель трансэпителиального сопротивления в монослое клеточной линии RPTEC.

**Ключевые слова:** фавипиравир; нефротоксичность; RPTEC; клеточные линии; трансэпителиальное сопротивление; доклинические исследования; *in vitro*

**Для цитирования:** Евтеев В.А., Семенова И.С., Бунятян Н.Д., Прокофьев А.Б. Оценка нефротоксических свойств фавипиравира на модели клеточной линии RPTEC. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(4):423–429. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-423-429>

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400082-4).

**Конфликт интересов.** А.Б. Прокофьев – член редколлегии журнала «Безопасность и риск фармакотерапии» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

© В.А. Евтеев, И.С. Семенова, Н.Д. Бунятян, А.Б. Прокофьев, 2023

# Evaluation of Nephrotoxic Properties of Favipiravir Using the RPTEC Line Model

Vladimir A. Evteev<sup>1✉</sup>, Irina S. Semenova<sup>1</sup>, Natalia D. Bunyatyan<sup>1,2</sup>, Alexey B. Prokofiev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Corresponding author: **Vladimir A. Evteev** [evteev@expmed.ru](mailto:evteev@expmed.ru)

## ABSTRACT

**Scientific relevance.** Favipiravir is an antiviral RNA polymerase inhibitor used to treat COVID-19. An adverse drug reaction associated with the use of favipiravir is renal disorder.

**Aim.** This study aimed to investigate favipiravir nephrotoxicity by assessing its effects on the integrity of a monolayer formed by renal proximal tubular epithelial cells (RPTECs).

**Materials and methods.** This study focused on an RPTEC monolayer culture that was seeded at a density of  $6 \times 10^4$  cells/cm<sup>2</sup> on plates with membrane inserts with 0.4  $\mu$ m pores. Favipiravir was added to the plate wells at a concentration of 5, 10, or 15  $\mu$ g/mL. The nephrotoxicity evaluation relied on measuring the transepithelial electrical resistance (TEER) of the RPTEC monolayer. A TEER value of 120–140  $\Omega \times \text{cm}^2$  was considered an indication of nephrotoxicity.

**Results.** RPTEC incubation with favipiravir led to a dose-dependent decrease in the TEER values. However, the TEER values after 6 days of incubation ranged within 250–280  $\Omega \times \text{cm}^2$  and were above the critical threshold of 120–140  $\Omega \times \text{cm}^2$ .

**Conclusions.** The results of this study indicate that favipiravir has no pronounced effect on the TEER of the RPTEC monolayer.

**Keywords:** favipiravir; nephrotoxicity; RPTEC; cell lines; transepithelial electrical resistance; non-clinical studies; *in vitro*

**For citation:** Evteev V.A., Semenova I.S., Bunyatyan N.D., Prokofiev A.B. Evaluation of nephrotoxic properties of favipiravir using the RPTEC line model. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(4):423–429. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2023-11-4-423-429>

**Funding.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D registration No. 121022400082-4).

**Disclosure.** Alexey B. Prokofiev has been a member of the Editorial Board of Safety and Risk of Pharmacotherapy since 2021. The other authors declare having no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Введение

С введением более эффективных и мощных противовирусных препаратов, таких как ингибиторы протеаз, аналоги ациклических фосфонатов нуклеотидов, особенно в условиях полипрагмазии, частота поражения почек вследствие их нефротоксического действия неуклонно возрастает [1]. Нефротоксическое действие противовирусных препаратов усиливается в связи с тем, что при комплексной терапии тяжелых вирусных инфекций почки получают дополнительную нагрузку при выведении целого ряда лекарственных средств, применяющихся в качестве вспомогательных при противовирусной терапии, в частности антибиотиков и противовоспалительных препаратов.

Эпителий проксимального отдела почечных канальцев принимает участие в транспорте широкого спектра ксенобиотиков из крови в просвет канальца, поэтому является основной мишенью для нефротоксического действия лекарственных средств [2]. Захват ксенобиотиков из кровотока в проксимальных канальцах осуществляется специфическими белками-транспортерами, располагающимися на базальной мембране. Большинство из них относится к SLC-семейству (solute carriers): транспортеры органических анионов (organic anion transporters, OAT) – OAT1, OAT3, транспортеры органических катионов (organic cation transporters, OCT) – OCT1. В выведении ксенобиотиков в просвет

канальца принимают участие, как правило, ABC-транспортеры (ATP-binding cassette transporters): MRD1 (multidrug resistance protein 1), BCRP (breast cancer resistance protein), MATE (multidrug and toxin extrusion protein) [3].

Фавипиравир является противовирусным препаратом, относящимся к группе ингибиторов РНК-полимераз. Учитывая широкий противовирусный спектр фавипиравира, его использовали в терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызываемой SARS-CoV-2 [4]. В исследовании на здоровых добровольцах было показано, что одной из нежелательных реакций при применении фавипиравира является повышение в крови уровня мочевой кислоты. Уровни мочевой кислоты по сравнению с исходным уровнем повышались в среднем на 4,4 мг/дл после 6 сут приема фавипиравира (3200 мг в 1 сут, затем 1200 мг в период со 2 до 5 сут) и возвращались к норме через 7 сут после отмены препарата [5]. Данное обстоятельство связывали с конкуренцией фавипиравира и мочевой кислоты на уровне почечных транспортеров. В другом исследовании на моделях клеточных линий, экспрессирующих почечные транспортеры OAT1, OAT3 и URAT1, фавипиравир в концентрации 126 мкг/мл ингибировал опосредованное этим транспортерами поглощение стандартных субстратов. Активность поглощения OAT1, OAT3 и URAT1 была снижена до 30,9, 50,0 и 65,7% от контроля соответственно<sup>1</sup>. Таким образом, снижение канальцевой секреции мочевой кислоты за счет ингибирования транспортеров OAT1 и OAT3, а также стимулирование обратного захвата мочевой кислоты в канальцах через URAT1 является основным механизмом повышения уровня мочевой кислоты в крови под действием фавипиравира.

Проводить изучение возможного цитотоксического действия фавипиравира целесообразно на модели клеточной линии RPTEC (renal proximal tubule epithelial cells), полученной из эпителия проксимальных почечных канальцев человека. RPTEC имеет сходную морфологию с проксимальным эпителием *in vivo*, что позволяет ожидать более высокую корреляцию результатов тестирования с использованием этой модели с данными клинических исследований [6, 7].

**Цель работы** — изучение нефротоксичности фавипиравира путем оценки его влияния на целостность монослоя клеточной линии RPTEC.

Задачи исследования:

1) культивирование клеточной линии RPTEC в планшетах с мембранными вставками до достижения значений трансэпителиального сопротивления в диапазоне 280–320 Ом×см<sup>2</sup>, не меняющихся в течение 5–7 сут;

2) изучение влияния инкубации с фавипиравиром на показатель трансэпителиального сопротивления монослоя RPTEC с фавипиравиром в концентрациях 5, 10, 15 мкг.

## Материалы и методы

**Клеточная культура и условия культивирования.** Клеточная линия проксимальных почечных канальцев человека RPTEC, иммортализованная путем ретровирусной трансфекции гена *hTERT* (вектор *pLXSN*), была получена из банка культур клеток ATCC (код: CRL-4031).

Восстановление клеточной линии производили по следующей методике: культуральный флакон 25 см<sup>2</sup>, содержащий 10 мл среды DMEM/F12 (с добавлением следующих веществ: рекомбинантного человеческого фактора роста EGF — 10 нг/мл, трансферрина — 5 мкг/мл, инсулина — 5 мкг/мл, гидрокортизона — 25 нг/мл, селенита натрия — 8,65 нг/мл) помещали в инкубатор на 15–20 мин для достижения нормального pH (7,0–7,6), а также предотвращения защелачивания среды в процессе восстановления клеток. Пробирку с клетками размораживали на водяной бане в течение 2 мин при температуре 37 °С. После размораживания флакон обрабатывали 70% этанолом и далее все действия проводили в асептических условиях. Содержимое переносили в центрифужную пробирку, содержащую 9,0 мл культуральной среды, и центрифугировали при 250g в течение 5–7 мин. Супернатант удаляли, клетки ресуспендировали в свежей среде. Полученную суспензию переносили в культуральный флакон. Условия культивирования стандартные: 37 °С и 5% CO<sub>2</sub>. В эксперименте использовали клетки 12-го пассажа.

Клеточную линию RPTEC культивировали в 2,5D-планшетах с мембранными вставками с диаметром пор 0,4 мкм (Costar® 12 mm Transwell®, 0.4 µm Pore Polyester Membrane Inserts). Посевная концентрация клеток составляла 6×10<sup>4</sup> клеток/см<sup>2</sup>. В качестве культуральной среды использовали DMEM/F12 (Gibco, США), 50 ед./мл гентамицина и 0,1 мг/мл пирувата натрия (Santa Cruz, США) при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub> и относительной влажности 80–85%. В среду были

<sup>1</sup> Report on the deliberation results. Avigan Tablet 200 mg. Japan: Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau Ministry of Health, Labour and Welfare; 2014. <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf>

добавлены: инсулин – 5 мкг/мл, трансферрин – 5 мкг/мл, селенит натрия – 5 мкг/мл (Insulin–Transferrin–Sodium Selenite Supplement; Sigma-Aldrich, кат. № I1884), hEGF (Sigma-Aldrich, кат. № E9644) – 10 нг/мл, гидрокортизон – 25 нг/мл (Sigma-Aldrich, кат. № H6909). Замена среды производилась через каждые 2–3 сут. Объем буферного раствора для апикального и базолатерального отделов составил 0,5 и 1,5 мл соответственно (чтобы избежать разности гидростатических давлений).

**Измерение трансэпителиального сопротивления (TEER) монослоя.** Оценку нефротоксического действия проводили по измерению TEER монослоя RPTEC, которое отражает состояние плотных межклеточных контактов в монослое и является одной из главных характеристик функциональной активности эпителиальных клеток [8]. Е.М. Shaughnessey et al. [9] было показано, что изменение TEER применяется в качестве индикатора нефротоксичности на ранних стадиях повреждения проксимальных канальцев почки.

Измерение проводили с помощью вольтметра Millicell® ERS-2 (Millicell, США) с электродом MERSSTX02. Расчет TEER монослоя RPTEC проводили по формуле:

$$R=RT-RB, \quad (1)$$

где RT – сопротивление лунки с монослоем клеток ( $\text{Ом}\times\text{см}^2$ ), RB – сопротивление пустой лунки ( $\text{Ом}\times\text{см}^2$ ).

В предварительных экспериментах нами было выявлено, что при инкубации клеток линии RPTEC с растворами нефротоксических лекарственных препаратов (цисплатин, ванкомицин, циклоспорин А и др.) и понижении TEER монослоя RPTEC до значений 150–170  $\text{Ом}\times\text{см}^2$  в культуральной среде апикальной камеры наблюдается большое количество клеток, которые открепилась от мембраны. При этом происходит уменьшение количества плотных межклеточных контактов, что является признаком необратимого нефротоксического действия ЛС. Поэтому диапазон значений TEER 150–170  $\text{Ом}\times\text{см}^2$  мы считали проявлением токсического действия фавипиравира. В данном эксперименте в качестве положительного контроля использовали раствор цисплатина в конечной концентрации 7,5 мкМ, а в качестве отрицательного контроля – культуральную среду.

**Лекарственный препарат.** Использовали субстанцию фавипиравира (АО «Фармославль», Россия). Стоковые растворы фавипиравира в концентрациях 500, 1000 и 1500 мкг/мл готовили путем растворения субстанции в деионизованной воде и далее фильтровали через бактерицидный фильтр MF-Millipore 0,22 мкм (Merck, Германия). Конечные концентрации фавипиравира в культуральной среде DMEM/F12 – 5, 10 и 15 мкг/мл. Концентрация 5 мкг/мл соответствует стандартной суточной терапевтической дозе 600 мг, концентрации 10 и 15 мкг/мл соответствуют повышенным дозам фавипиравира – 1200 и 1800 мг соответственно<sup>2</sup>. Стоковый раствор цисплатина в концентрации 750 мкМ готовили путем растворения субстанции в диметилсульфоксиде. Эксперимент по инкубации клеточной линии RPTEC с фавипиравиром начинали при достижении TEER значений плато: 280–320  $\text{Ом}\times\text{см}^2$ . Стоковый раствор фавипиравира добавляли в культуральную среду базальной камеры планшета Transwell®. Смену среды с фавипиравиром проводили один раз в 48 ч. Длительность эксперимента составила 6 сут. Измерение TEER в каждой лунке проводили 1 раз в сутки в 4 повторностях с интервалом 2–3 мин.

**Статистическая обработка данных.** Для каждой концентрации фавипиравира измерение TEER проводили в трех лунках. Различия в средних значениях опыта по отношению к контролю на каждой временной точке рассчитывали с помощью ANOVA. Уровнем статистической значимости считали  $p<0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В предварительных экспериментах по отработке методики измерения TEER для частичной валидации было проведено измерение TEER для контрольной группы в двух планшетах от разных производителей: 12-луночный «Costar® 12 mm Transwell®, 0.4  $\mu\text{m}$  Pore Polycarbonate Membrane Inserts» (кат. № 3401, Corning, США) и 24-луночный «SPLInsert® Hanging, 0.4  $\mu\text{m}$  PC» (кат. № 35024, SPL, Корея). Для этого была восстановлена из заморозки отдельная аликвота RPTEC. В опыте использовали по 6 мембранных вставок из каждого планшета. По результатам измерения рассчитывали среднее значение TEER. В обоих случаях были получены схожие результаты: показатель TEER находился в диапазоне 290–310  $\text{Ом}\times\text{см}^2$ . В итоге для эксперимента были выбраны мембранные

<sup>2</sup> <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2975>

вставки из планшета «Costar® 12mm Transwell®, 0.4  $\mu\text{m}$  PC» из-за наличия в них специальных вырезов для электрода, позволяющих располагать электрод при измерении TEER строго вертикально, не касаясь при этом стенок пластика. У мембранных вставок из планшета «SPLInsert® Hanging 0.4  $\mu\text{m}$  PC» эти вырезы отсутствовали.

Было также отмечено, что при повторных измерениях TEER его значение, как правило, повышалось, по-видимому, из-за изменения pH культуральной среды и температуры, так как при измерении TEER планшет выносили из  $\text{CO}_2$ -инкубатора в ламинарный бокс. В связи с этим измерение TEER в каждой лунке повторяли 4 раза с интервалом 2–3 мин и рассчитывали среднее значение. Кроме того, поскольку величина показателя TEER в серии предварительных экспериментов изменялась при замене партии используемых реактивов, то для проведения исследования были использованы реактивы одной выбранной заранее партии.

Изменение трансэпителиального сопротивления в клеточной линии RPTEC при инкубации с 5, 10 и 15 мкг/мл фавипиравиром представлено на рисунке 1.

Цисплатин в концентрации 7,5 мкМ на вторые сутки инкубации вызывает кратковременное повышение TEER, за которым следует резкое падение. Подобные изменения были

отмечены ранее в работах других исследователей. Предполагается, что это вызвано перестройкой плотных межклеточных контактов [10]. При инкубации клеток линии RPTEC с фавипиравиром наблюдалось незначительное (~10–20%) понижение TEER, причем на динамику понижения TEER оказывает влияние концентрация фавипиравира. Однако следует отметить, что за 6 сут инкубации с фавипиравиром значения TEER не понизилось до критических показателей (120–150  $\text{Ohm}\cdot\text{cm}^2$ ). Также при смене культуральной среды из апикальной камеры в ней были отмечены лишь единичные плавающие клетки, из чего можно сделать вывод об отсутствии значимого влияния фавипиравира на плотные межклеточные контакты в монослое RPTEC за изученный период времени.

Известно, что фавипиравир является пролекарством и, попадая в клетку, метаболизируется до нескольких активных метаболитов, основным из которых является рибофуранозил-5'-трифосфат фавипиравира. Показано, что 90% фавипиравира выводится через почки именно в виде этого метаболита [11]. По-видимому, активность киназ и рибофосфорилаз, участвующих в метаболизме фавипиравира, в используемой клеточной линии находится на низком уровне, в связи с этим концентрация активного метаболита фавипиравира в клетках RPTEC недостаточна

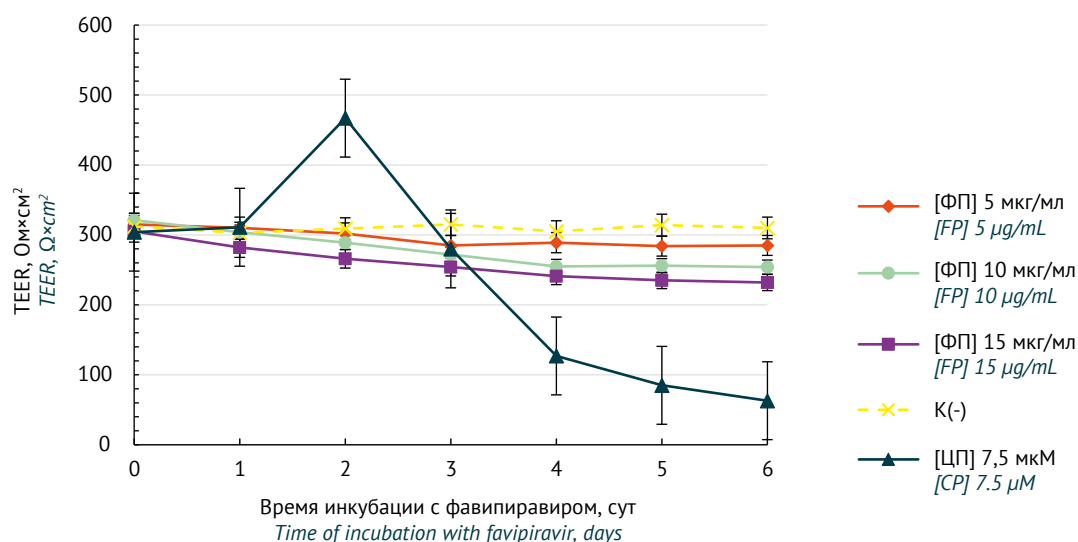


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

**Рис. 1.** Величина трансэпителиального сопротивления при воздействии фавипиравира в различных концентрациях на клетки линии RPTEC. ФП – фавипиравир, ЦП – цисплатин (положительный контроль), K(-) – отрицательный контроль

**Fig. 1.** Transepithelial electrical resistance of renal proximal tubular epithelial cells (RPTECs) exposed to favipiravir at various concentrations. FP, favipiravir; CP, cisplatin (positive control); K(-), negative control



для значимого изменения TEER. Также можно предположить, что токсический эффект фавипиравира (и его метаболитов) осуществляется по механизмам, непосредственно не затрагивающим трансэпителиальное сопротивление мембраны RPTEC.

По нашему мнению, клеточная линия RPTEC не подходит для адекватной оценки нефротоксических свойств фавипиравира в связи с низкой активностью киназы и рибофосфоорилазы – основных ферментов, участвующих в метаболизме этого препарата. Поэтому в будущих экспериментах необходимо провести измерение активности этих ферментов в клетках линии RPTEC. В случае если это предположение подтвердится, на модели данной клеточной линии целесообразно проводить изучение токсичности только с активным метаболитом фавипиравира – рибофуранозил-5'-трифосфатом

фавипиравира, особенно принимая во внимание тот факт, что препарат выводится через почки преимущественно в виде этого метаболита.

### Заключение

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии выраженного влияния фавипиравира на трансэпителиальное сопротивление мембраны клеточной линии RPTEC.

На данный момент механизм нефротоксического действия фавипиравира полностью не изучен. Полученные результаты указывают на необходимость проведения дальнейших исследований на данной модели, в частности других тестов на токсичность (МТТ-тест, биомаркеры нефротоксичности), а также изучения нефротоксичности основного метаболита фавипиравира для выявления возможного механизма нефротоксического действия фавипиравира.

### Литература / References

- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(5):804–17.  
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.02.010>
- Mody H, Ramakrishnan V, Chaar M, Lezeau J, Rump A, Taha K, et al. A review on drug-induced nephrotoxicity: pathophysiological mechanisms, drug classes, clinical management, and recent advances in mathematical modeling and simulation approaches. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9(8):896–909.  
<https://doi.org/10.1002/cpdd.879>
- George B, You D, Joy MS, Aleksunes LM. Xenobiotic transporters and kidney injury. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;116:73–91.  
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.01.005>
- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir versus arbidol for clinical recovery rate in moderate and severe adult COVID-19 patients: a prospective, multicenter, open-label, randomized controlled clinical trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:683296.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.683296>
- Mishima E, Anzai N, Miyazaki M, Abe T. Uric acid elevation by favipiravir, an antiviral drug. *Tohoku J Exp Med.* 2020;251(2):87–90.  
<https://doi.org/10.1620/tjem.251.87>
- Fisel P, Renner O, Nies AT, Schwab M, Schaeffeler E. Solute carrier transporter and drug-related nephrotoxicity: the impact of proximal tubule cell models for preclinical research. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(3):395–408.  
<https://doi.org/10.1517/17425255.2014.876990>
- Мазеркина ИА, Евтеев ВА, Прокофьев АБ, Муслимова ОВ, Демченкова ЕЮ. Экспериментальные модели клеточных линий для скрининга нефротоксичности. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2021;11(3):160–6.  
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-160-166>
- Chen S, Einspanier R, Schoen J. Transepithelial electrical resistance (TEER): a functional parameter to monitor the quality of oviduct epithelial cells cultured on filter supports. *Histochem Cell Biol.* 2015;144(5):509–15.  
<https://doi.org/10.1007/s00418-015-1351-1>
- Shaughnessey EM, Kann SH, Azizgolshani H, Black LD 3rd, Charest JL, Vedula EM. Evaluation of rapid transepithelial electrical resistance (TEER) measurement as a metric of kidney toxicity in a high-throughput microfluidic culture system. *Sci Rep.* 2022;12(1):13182.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-16590-9>
- Secker PF, Schlichenmaier N, Beilmann M, Deschl U, Dietrich DR. Functional transepithelial transport measurements to detect nephrotoxicity *in vitro* using the RPTEC/TERT1 cell line. *Arch Toxicol.* 2019;93(7):1965–78.  
<https://doi.org/10.1007/s00204-019-02469-8>
- Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. A review on favipiravir: the properties, function, and usefulness to treat COVID-19. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(8):1029–37.  
<https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1866545>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: *В.А. Евтеев* – идея и дизайн эксперимента, измерение ТЕЕР, написание и редактирование текста рукописи; *И.С. Семенова* – культивирование клеточных линий RPTEC, инкубация клеток с фавипиравиром; *Н.Д. Бунятян* – участие в разработке концепции, руководство экспериментом; *А.Б. Прокофьев* – руководство экспериментом, утверждение окончательного варианта рукописи для публикации.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. *Vladimir A. Evteev* devised the study idea, designed the experiment, measured the TEER, drafted and edited the manuscript. *Irina S. Semenova* carried out RPTEC cultivation and incubated the cells with favipiravir. *Natalia D. Bunyatyan* participated in concept development and supervised the experiment. *Alexey B. Prokofiev* supervised the experiment and approved the final version of the manuscript for publication.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Евтеев Владимир Александрович**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>  
[evteev@expmed.ru](mailto:evteev@expmed.ru)

**Семенова Ирина Семеновна**, канд. биол. наук

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-0508>  
[semenovais@expmed.ru](mailto:semenovais@expmed.ru)

**Бунятян Наталья Дмитриевна**, д-р фарм. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>  
[bunyatyan@expmed.ru](mailto:bunyatyan@expmed.ru)

**Прокофьев Алексей Борисович**, д-р мед. наук, профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>  
[prokofiev@expmed.ru](mailto:prokofiev@expmed.ru)

*Поступила 02.12.2022*

*После доработки 01.11.2023*

*Принята к публикации 17.11.2023*

**Vladimir A. Evteev**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>  
[evteev@expmed.ru](mailto:evteev@expmed.ru)

**Irina S. Semenova**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9026-0508>  
[semenovais@expmed.ru](mailto:semenovais@expmed.ru)

**Natalia D. Bunyatyan**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>  
[bunyatyan@expmed.ru](mailto:bunyatyan@expmed.ru)

**Alexey B. Prokofiev**, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>  
[prokofiev@expmed.ru](mailto:prokofiev@expmed.ru)

*Received 2 December 2022*

*Revised 1 November 2023*

*Accepted 17 November 2023*