

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ ПЕЙРОНИ**Епифанова М. В.¹, Демьяшкин Г. А.^{1,2}, Артеменко С. А.¹, Епифанов А. А.³**¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), 117198, ул. Миклухо-Маклая, д.6, Москва, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, 125284, 2-ой Боткинский проезд, д. 3, Москва, Россия³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, 127006, ул. Долгоруковская, д.4, Москва, Россия

Для корреспонденции: Епифанова Майя Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; e-mail: epifanova_maya@mail.ru

For correspondence: Maya V. Epifanova, MD, professor of Department of Urology and operative nephrology with course oncohorolog, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), e-mail: epifanova_maya@mail.ru

Information about authors:**Epifanova M. V.**, <https://orcid.org/0000-0002-8398-7255>**Demyashkin G. A.**, <http://orcid.org/0000-0001-8447-2600>**Artemenko S. A.**, <https://orcid.org/0000-0002-3630-9427>**Epifanov A. A.**, <https://orcid.org/0000-0003-4111-6037>**РЕЗЮМЕ**

Болезнь Пейрони характеризуется локализованным образованием фибротических бляшек в белочной оболочке полового члена с распространенностью от 0,3% до 20%. Хотя этиология болезни Пейрони остаётся не до конца изученной, наиболее признанной теорией является гипотеза о повторяющейся микротравматизации белочной оболочки, возникающей при недостаточной ригидности эрекции. В попытке изучить патофизиологию болезни Пейрони и разработать новые методы лечения были созданы экспериментальные модели, воспроизводящие заболевание у животных. Для изучения болезни Пейрони *in vivo* используются модели на мышцах, крысах и кроликах. Цель исследования: оценка морфологических особенностей белочной оболочки полового члена в экспериментальной модели болезни Пейрони с применением многократных инъекций хлоргексидин этанола (ХГЭ). Материал и методы. В исследовании использовали 15 крыс породы Wistar (n=15, массой от 260±20 г.), разделенных на две группы: группа 1, контроль (n=5) – производили пятикратную инъекцию раствора NaCl 0,9% с интервалом в 1 неделю; группа 2 (n=10) – производили пятикратную инстилляцию ХГЭ 100 мкл (0,1% хлоргексидин глюконат + 15% этанол, растворенный в физиологическом растворе) для индукции фиброза белочной оболочки полового члена с интервалом в 1 неделю. Метод – общий гистологический. Результаты. У всех в группе 1 макроскопические изменения полового члена практически отсутствовали. Только у 1 (20%) животного в группе 1 определялось искривление полового члена на 9°. У всех животных в группе 2 отмечена достоверно выраженная деформация полового члена (p<0,05) с наличием фиброзной бляшки, медианный показатель угла искривления составил 38,5° (95% ДИ: 26,9-48,4). Наименьшая степень искривления составила 17°, а наибольшая – 65°. Заключение. В данном исследовании создана экспериментальная модель болезни Пейрони путем многократного введения раствора хлоргексидина и спирта в белочную оболочку, что имитирует процесс возникновения заболевания через повторяющиеся микротравмы. У подопытных крыс наблюдалось выраженное искривление полового члена, формирование фиброзных бляшек в белочной оболочке, разрушение эластиновых волокон. Данная модель открывает новые возможности для дальнейшего изучения механизмов развития болезни Пейрони и поиска эффективных методов лечения.

Ключевые слова: Болезнь Пейрони, половой член, искривление, фиброз, гистология.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE PEYRONIE DISEASE MODEL**Epifanova M. V.¹, Demyashkin G. A.^{1,2}, Artemenko S. A.¹, Epifanov A. A.³**¹RUDN University, Moscow, Russia²National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia³FSBEI HE «ROSUNIMED» OF MOH OF RUSSIA, Moscow, Russia**SUMMARY**

Peyronie's disease is characterized by localized formation of fibromatous plaques in the tunica albuginea of the penis with a prevalence ranging from 0.3% to 20%. Although the etiology of Peyronie's disease has not been fully studied, the most recognized theory is the hypothesis of a recurrent microchromatosis of the white coat resulting from insufficient erection rigidity. To study the pathophysiology of Peyronie's disease and develop new treatment methods, experimental models have been created that reproduce disease in animals. The study of Peyronie's disease *in vivo* involves using models of mice, rats, and rabbits. Aim: evaluation of the morphological features of the tunica albuginea of the penis in an experimental model of Peyronie's disease using multiple injections of chlorhexidine ethanol (ChE).

Material and methods. The study used 15 rats of the breed Wistar ($n=15$, weight from 260 ± 20 g.), divided into two groups: group 1, control ($n=5$) - produced a five-fold injection of solution NaCl 0,9% with an interval of 1 week; group 2 ($n=10$) - produced five-fold ChE 100 mk (0.1% chlorhexidine gluconate + 15% ethanol dissolved in saline solution) for induction of albumin fibrosis of the penis shell with an interval of 1 week. Method – general histological. Results. All in 1 group had almost no macroscopic changes of the penis. Only 1 (20%) animal in group 1 had a penile curvature of 9° . In all animals in group 2, there was a reliably expressed deformation of the penis ($p<0.05$) with the presence of fibrous plaque, the median index of curvature was 38.5° (95%). The lowest degree of curvature was 17° , and the highest was 65° . Conclusion. In this exploration, an experimental model of Peyroni's disease was created by multiple administration of a solution of chlorhexidine and alcohol into a tunica albuginea, which imitates the process of occurrence of the disease through repeated microtraumas. The experimental rats showed a pronounced curvature of the penis, the formation of fibrous plaques in the tunica albuginea, the destruction of elastin fibers. This model opens new opportunities for further explorations, the mechanisms of Peyroni's disease development and the search for effective treatment methods.

Key words: Peyroni's disease, penis, fibrosis, penile curvature, histology.

Болезнь Пейрони (БП) характеризуется локализованным образованием фибротических бляшек в белочной оболочке полового члена (ПЧ) с распространенностью от 0,3% до 20 % [1; 2]. БП протекает в две фазы. Первая — острая фаза, которая может сопровождаться болевыми ощущениями при эрекции и характеризуется прогрессирующим развитием фибротической бляшки. Затем следует хроническая фаза, которая стабилизируется через 12–18 месяцев после появления первых симптомов, при этом болевой синдром уменьшается, а бляшка и искривление полового члена приобретают стабильный характер. Постоянное искривление или индурация бляшки могут приводить к серьезным последствиям, включая невозможность введения полового члена во влагалище, в некоторых случаях эректильную дисфункцию (ЭД), а также значительное ухудшение качества жизни [3; 4].

Хотя этиология болезни Пейрони остаётся не до конца изученной, наиболее признанной теорией является гипотеза о повторяющейся микро-травматизации белочной оболочки (БО), возникающей при недостаточной ригидности эрекции. Это приводит к воспалительной реакции, которая запускает аномальный процесс заживления ран и избыточное отложение и дезорганизацию компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), преимущественно коллагена и эластина. В хронической фазе это может привести даже к кальцификации бляшки [5]. Кроме того, предполагается наличие генетической предрасположенности, связанной с другими фибротическими заболеваниями, такими как контрактура Дюпюитрена, а также выявлена однонуклеотидная полиморфная мутация (G915C) в гене трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1) [4; 6]. Независимо от причины, общим признаком всех фибротических заболеваний, включая БП, является активация миофибробластов, продуцирующих ВКМ и являющихся ключевыми медиаторами ремоделирования фиброзной ткани [7].

В попытке изучить патофизиологию БП и разработать новые методы лечения были созданы экспериментальные модели, воспроизводящие

заболевание у животных. Для изучения БП *in vivo* используются модели на мышах, крысах и кроликах [8]. В большинстве моделей индукция фиброза БО осуществляется путём повышения экспрессии TGF- β 1 в ткани белочной оболочки или хирургической травматизации оболочки. Единственной генетической моделью заболевания является модель Tight-skin 1 (Tsk), при которой фиброз, схожий с БП, развивается спонтанно [9]. Кроме того, применение инъекций ТФР экспериментально не позволило добиться значительных деформаций и искривлений полового члена у крыс на поздних стадиях. Поэтому в данном исследовании мы акцентируем своё внимание на альтернативной модели с многократным применением инъекций спиртового раствора хлоргексидина. Мы предполагаем, что данная модель обладает рядом преимуществ, среди которых – более комплексное изучение механизмов патогенеза, дешевизна и простота в исполнении. Найдена единственная работа Jiang H. и соавт., где оценили эффективность интракавернозной инъекции 100 мкл хлоргексидин этанола (ХГЭ) (0,1% хлоргексидин глюконат + 15% этанол, растворенный в физиологическом растворе) от 1 до 5 раз [10].

Цель исследования – оценка морфологических особенностей белочной оболочки полового члена в экспериментальной модели болезни Пейрони с применением многократных инъекций хлоргексидин этанола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовали 15 крыс породы Wistar ($n=15$, массой от 260 ± 20 г), разделенных на две группы: группа 1, контроль ($n=5$) – производили пятикратную инъекцию раствора NaCl 0,9% с интервалом в 1 неделю; группа 2 ($n=10$) – производили пятикратную инстилляцию ХГЭ 100 мкл (в следующих конечных концентрациях: 0,1% хлоргексидин глюконат + 15% этанол, растворенный в физиологическом растворе) для индукции фиброза белочной оболочки полового члена с интервалом в 1 неделю. Все манипуляции проводили в соответствии с «Международными

рекомендациями по биомедицинским исследованиям на животных» (ЕЕС, Страсбург, 1985 г.) и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол № 25 от 13.05.2024 г.).

Инъекции в белочную оболочку ПЧ производились с применением анестезии и миорелаксанта. В качестве анестетика выбран раствор кетамина (75 мг/кг интраперитонеально) и миорелаксанта (Ксилазин 10 мг/кг интраперитонеально). После анальгезии в белочную оболочку полового члена в средней трети с правой стороны выполняли инъекцию с помощью иглы 30G под углом 75 градусов, было исключено непосредственное повреждение кавернозных тел.

На 40-й день после последней инъекции препаратов осуществлялась искусственная эрекция с помощью инъекции 0,6 мл физиологического раствора в пещеристое тело. Животные были эвтаназированы путем введения высоких доз анестетика с последующей ампутацией полового члена и направлением материала на гистологическое исследование.

Для определения угла искривления ПЧ использовали цифровой транспортир. Материал фиксировался в нейтральном забуферном растворе формалина (объемное соотношение материала к формалину составляло 1:40), проводили

по батарее спиртов восходящей концентрации (70%, 80%, 96% и 100%), заливали в парафин, готовили срезы толщиной 3 мкм, депарафинировали ксилолом и регидратировали с помощью батареи спиртов нисходящей концентрации (96%, 80%, 70% и 60%), окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили гистологическую оценку белочной оболочки на наличие фиброзных бляшек.

Статистический анализ.

Все данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение (SD). Статистический анализ проводили с использованием независимого t-теста Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) в программном обеспечении SPSS 16.0 и GraphPad. Значение $p < 0.05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех группы 1 макроскопические изменения полового члена практически отсутствовали. Только у 1 животного (20%) в группе 1 определялось искривление полового члена на 9° . У всех животных в группе 2 отмечена достоверно выраженная деформация полового члена ($p < 0,05$) с наличием фиброзной бляшки, медианный показатель угла искривления составил $38,5^\circ$ (95% ДИ: 26,9-48,4). Наименьшая степень искривления составила 17° , а наибольшая – 65° .

В образцах полового члена группы 1 у всех животных обнаружили нормальное гистологическое строение (Рис. 1).

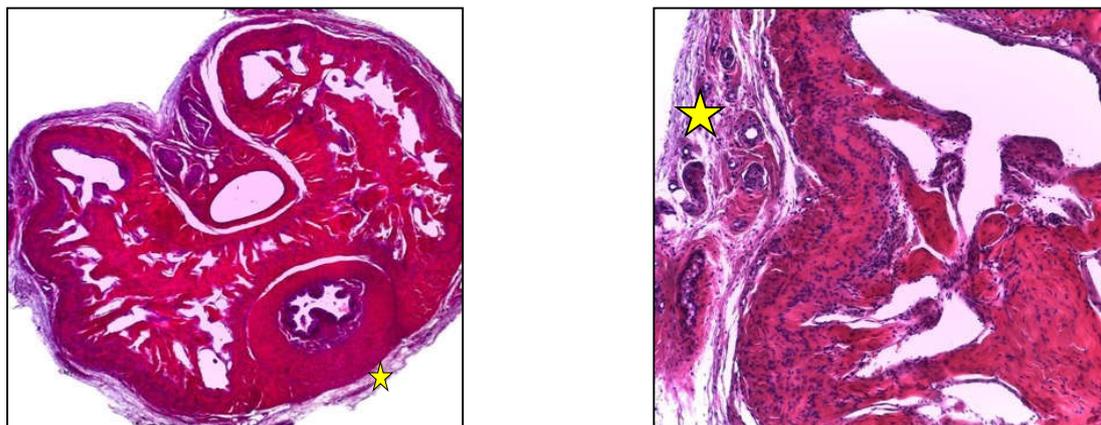


Рис. 1. Половой член крысы, контрольная группа. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение: слева – $\times 5$ и справа – $\times 20$. ★ – белочная оболочка.

Fig. 1. Penis of a rat, control group. Hematoxylin and eosin staining. Magnification: left – $\times 5$ and right – $\times 20$.

★ – tunica albuginea.

Патогномичным признаком болезни Пейрони, выявляемым при оценке микропрепаратов полового члена животных группы 2, является – значимое утолщение белочной оболочки с фиброзными бляшками, появление единичных хондрогенных клеток и фокусов кальцификации со слабой клеточной воспалительной реакцией

в месте инъекций. Также зафиксирована фрагментация коллагеновых и эластических волокон по сравнению с образцами группы 1, где они были удлиненные и формировали пучки. Воспалительный инфильтрат был представлен преимущественно лимфоцитами и единичными макрофагами (Рис. 2).

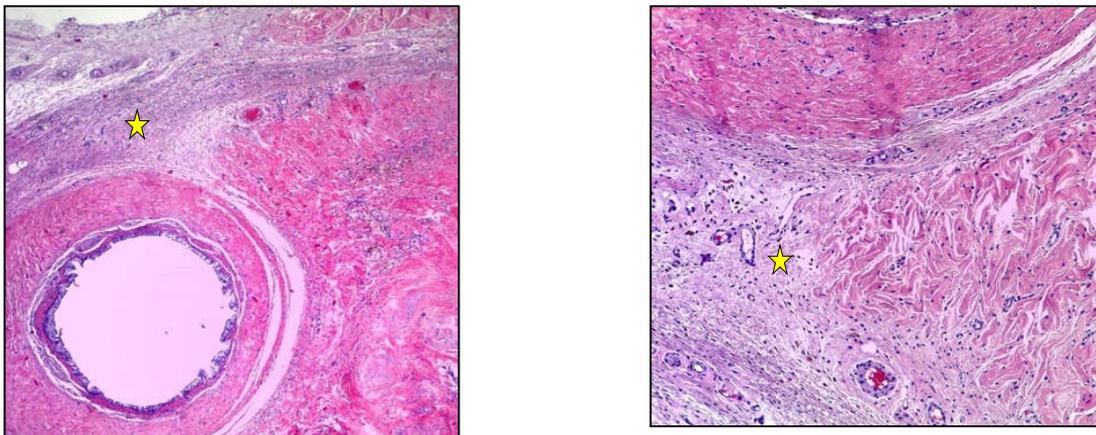


Рис. 2. Половой член крысы, опытная группа. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение: слева – $\times 10$ и справа – $\times 20$. ★ – утолщение белочной оболочки с фиброзными бляшками, появление единичных хондрогенных клеток и фокусов кальцификации.

Fig. 2. Penis of a rat, experimental group. Hematoxylin and eosin staining. Magnification: left – $\times 10$ and right – $\times 20$. ★ – thickening of the tunica albuginea with fibrous plaques, appearance of isolated chondrogenic cells and foci of calcification.

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Пейрони – это заболевание, характеризующееся фиброзом белочной оболочки полового члена и/или кавернозных тел. Основными причинами фиброзного поражения тканей являются повторные травмы и длительный воспалительный процесс. Создание надежной экспериментальной модели БП крайне важно для глубокого изучения механизмов заболевания и последующей оценки эффективности и безопасности новых методов лечения.

В данном исследовании была проведена сравнительная оценка влияния пятикратного химического повреждения белочной оболочки на формирование фиброзных изменений.

Было установлено, что при многократных инъекциях ХГЭ наблюдались:

- локальное отложение коллагена в белочной оболочке и формирование фиброзных бляшек;
- искривление и деформация полового члена.

Таким образом, мы подтвердили, что повторные микротравмы, вызванные пятикратным введением ХГЭ в белочную оболочку, позволяют успешно моделировать БП у животных.

Ранее были предложены различные модели БП. El-Sakka A.I. и соавт. первыми разработали модель путём инъекции Cytomodulin (молекула с действием, аналогичным TGF- β) в белочную оболочку, что приводило к её утолщению, увеличению коллагена и разрушению эластиновых волокон [11]. Nehra A. и соавт. (1999) и Bivalacqua T.J. и соавт. (2000) вводили TGF- $\beta 1$ в белочную оболочку кроликов и крыс соответственно и также выявили фиброзные изменения [12; 13]. В по-

пытке добиться стабильной экспрессии TGF- $\beta 1$, Ryu J. K. и соавт. [14] создали модель, трансфицировав клетки 3T3 в геном TGF- $\beta 1$ и введя их в белочную оболочку, что привело к формированию фиброзных бляшек, снижению ICP/MAP и развитию умеренной эректильной дисфункции.

Piao S. и соавт. [15] использовали аденовирусную трансфекцию TGF- $\beta 1$ и повторные инъекции в белочную оболочку; они зафиксировали аналогичные гистологические изменения, но искривление полового члена появилось только в группе с высокой дозой и исчезало через короткое время. В настоящее время наиболее распространенной является модель инъекций TGF- $\beta 1$ в белочную оболочку, однако она не позволяет изучить процесс развития БП от микротравмы до повышения уровня TGF- $\beta 1$ и не всегда воспроизводит искривление полового члена, что ограничивает её исследовательскую ценность.

Некоторые исследователи пытались индуцировать БП у крыс с помощью генной мутации. Lucattelli M. и соавт. [9] наблюдали развитие фиброза, схожего с БП, у крыс C57B1/6J с мутацией фибриллина через 12 месяцев после рождения, однако из-за генерализованного фиброза во всём организме и длительного периода формирования использование этой модели ограничено.

В 2014 году Ferretti L. и соавт. [16] предложил модель БП на основе аллотрансплантации белочной оболочки. В этой модели наблюдалось выраженное уплотнение тканей, кальцификация и даже оссификация бляшек, а искривление полового члена превышало 25° . Однако из-за высокой сложности хирургического вмешательства и ва-

риабельности размеров пересаженных участков её использование ограничено.

Другие попытки создать модель БП основывались на механических травмах белочной оболочки. В 1990-х годах El-Sakka A. I. и соавт. пытались создать модель путём частичного иссечения белочной оболочки крысы, но это приводило лишь к острому воспалению, после которого ткань восстанавливалась [17]. Acikgoz A. и соавт. (2011) и Zargooshi J. также показали, что однократная травма белочной оболочки не вызывает БП [18; 19].

Многочисленные исследования показывают, что при однократной или незначительной травме ткань восстанавливается без последствий, в то время как повторные или тяжёлые повреждения приводят к фиброзу [20]. При травме к повреждённому участку прикрепляются тромбоциты, что запускает каскад свёртывания крови и высвобождение хемотаксических факторов (например, IL-1, IL-6), привлекающих воспалительные клетки [21; 22]. Воспалительные клетки, в свою очередь, выделяют цитокины (например, TGF- β 1, TNF), активирующие фибробласты и превращающие их в миофибробласты. Эти клетки продуцируют коллаген и ВКМ для восстановления повреждённых тканей, а также способствуют заживлению за счёт сокращения раны [23].

Однако при повторных травмах воспалительный процесс затягивается, активируются все новые фибробласты, что приводит к накоплению коллагена и формированию фиброзных бляшек [24]. Большинство исследователей считают, что именно повторные микротравмы во время полового акта являются основной причиной развития БП. В хронической стадии избыточное отложение коллагена и разрушение эластиновых волокон приводят к формированию плотных бляшек, снижению эластичности белочной оболочки, венозной недостаточности кавернозных тел и эректильной дисфункции [25].

Предложенная модель превосходит предыдущие разработки благодаря лёгкости реализации и сниженным затратам на её применение.

Единственное исследование, проведенное в 2018 г., показало, что как раз многократные инъекции ХГЭ приводят к увеличению степени искривления полового члена, фиброзным бляшкам в белочной оболочке и/или кавернозных телах, разрушению эластичных волокон, небольшому снижению эректильной функции и повышению экспрессии TGF- β 1 и α SMA, что соотносится с собственными результатами [10].

Безусловными недостатками нашего исследования являются объем выборки, отсутствие иммунофлюоресцентного анализа, ИГХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании создана экспериментальная модель болезни Пейрони (БП) путем многократного введения раствора хлоргексидина и спирта в белочную оболочку, что имитирует процесс возникновения заболевания через повторяющиеся микротравмы. У подопытных крыс наблюдалось выраженное искривление полового члена, формирование фиброзных бляшек в белочной оболочке, разрушение эластиновых волокон. Данная модель открывает новые возможности для дальнейшего изучения механизмов развития БП и поиска эффективных методов лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare

Финансирование. Публикация выполнена в рамках проекта № 033032-0-000.

Financing. This publication has been supported by project № 033032-0-000.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chung E., Gillman M., Rushton D., Love C., Katz D. Prevalence of penile curvature: a population-based cross-sectional study in metropolitan and rural cities in Australia. *BJU Int.* 2018 Nov;122 Suppl 5:42-49. doi:10.1111/bju.14605.
2. Arafa M., Eid H., El-Badry A., Ezz-Eldine K., Shamloul R. The prevalence of Peyronie's disease in diabetic patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2007 Mar-Apr;19(2):213-7. doi:10.1038/sj.ijir.3901518.
3. Nelson C. J., Diblasio C., Kendirci M., Hellstrom W., Guhring P., Mulhall J. P. The chronology of depression and distress in men with Peyronie's disease. *J Sex Med.* 2008;5(8):1985-1990. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00895.x.
4. Epifanova M. V., Kostin A. A., Gameeva E. V., et al. Genetic predictors of Peyronie's disease: review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(3):23-32. (In Russ.). doi:10.17650/2070-9781-2023-24-3-23-32.
5. Gonzalez-Cadavid N. F., Rajfer J. Mechanisms of disease: new insights into the cellular and molecular pathology of Peyronie's disease. *Nat Clin Pract Urol.* 2005;2(6):291-297. doi:10.1038/ncpuro0201.
6. Nugteren H. M., Nijman J. M., de Jong I. J., van Driel M. F. The association between Peyronie's and Dupuytren's disease. *Int J Impot Res.* 2011;23(4):142-145. doi:10.1038/ijir.2011.18.
7. Gelfand R. A., Vernet D., Kovanecz I., Rajfer J., Gonzalez-Cadavid N. F. The transcriptional signatures of cells from the human Peyronie's disease

plaque and the ability of these cells to generate a plaque in a rat model suggest potential therapeutic targets. *J Sex Med.* 2015;12(2):313-327. doi:10.1111/jsm.12760.

8. Fabio Castiglione, Onur Ö Çakır, Nicolò Schifano, Giovanni Corona, Yacov Reisman, Carlo Bettocchi, Selim Celtek, Marcus M Ilg, European Society of Sexual Medicine consensus statement on the use of animal models for studying Peyronie's disease. *Sexual Medicine.* Volume 11, Issue 4, August 2023, qfad046. doi:10.1093/sexmed/qfad046.

9. Lucattelli M., Lunghi B., Fineschi S., Mirone V., d'Emmanuele di Villa Bianca R., Longo N., Imbimbo C., De Palma R., Sorrentino R., Lungarella G, Cirino G. A new mouse model of Peyronie's disease: an increased expression of hypoxia-inducible factor-1 target genes during the development of penile changes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(11):2638-48. doi:10.1016/j.biocel.2008.05.012.

10. Jiang H., Gao Q., Che X., Zhu L., Zhang Z., Chen Y., Dai Y. Repeated Micro-Trauma of the Penile Tunica Albuginea: A New Animal Model of Peyronie's Disease. *Urol Int.* 2018;100(2):228-239. doi:10.1159/000475601.

11. El-Sakka A. I., Hassan M. U., Nunes L, Bhatnagar R. S., Yen T. S., Lue T. F. Histological and ultrastructural alterations in an animal model of Peyronie's disease. *Br J Urol* 1998;81:445-452. doi:10.1046/j.1464-410x.1998.00529.x.

12. Nehra A., Gettman M. T., Nugent M., Bostwick D. G., Barrett D. M., Goldstein I., Krane R. J., Moreland R. B. Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) is sufficient to induce fibrosis of rabbit corpus cavernosum in vivo. *J Urol.* 1999 Sep;162(3 Pt 1):910-5. doi:10.1097/00005392-199909010-00089.

13. Bivalacqua T. J., Diner E. K., Novak T. E., Vohra Y., Sikka S. C., Champion H. C., Kadowitz P. J., Hellstrom W. J. A rat model of Peyronie's disease associated with a decrease in erectile activity and an increase in inducible nitric oxide synthase protein expression. *J Urol.* 2000 Jun;163(6):1992-8.

14. Ryu J. K., Song S. U., Han J. Y., Chu Y. C., Lee M, Kim J. S., Kim S. J., Suh J. K. Establishment of penile fibrosis model in a rat using mouse NIH 3T3 fibroblasts expressing transforming growth factor beta1. *Biol Reprod.* 2005 Apr;72(4):916-21. doi:10.1095/biolreprod.104.035089.

15. Piao S., Ryu J. K., Shin H. Y., Zhang L., Song S. U., Han J. Y., Park S. H., Kim J. M., Kim I. H., Kim S. J., Suh J. K. Repeated intratunical injection of adenovirus expressing transforming growth factor-beta1 in a rat induces penile curvature with tunical fibrotic plaque: a useful model for the study of Peyronie's disease. *Int J Androl.* 2008 Jun;31(3):346-53. doi:10.1111/j.1365-2605.2007.00780.x.

16. Ferretti L., Fandel T. M., Qiu X., Zhang H., Orabi H., Wu A. K., Banie L., Wang G., Lin G., Lin C. S., Lue T. F. Tunica albuginea allograft: a new model of LaPeyronie's disease with penile curvature and subtunical ossification. *Asian J Androl.* 2014 Jul-Aug;16(4):592-6. doi:10.4103/1008-682X.125900.

17. El-Sakka A. I., Selph C. A., Yen T. S., Dahiya R., Lue T. F. The effect of surgical trauma on rat tunica albuginea. *J Urol.* 1998 May;159(5):1700-7. doi:10.1097/00005392-199805000-00097.

18. Acikgoz A., Gokce E., Asci R., Buyukalpelli R., Yilmaz A. F., Sarikaya S. Relationship between penile fracture and Peyronie's disease: a prospective study. *Int J Impot Res.* 2011 Jul-Aug;23(4):165-72. doi:10.1038/ijir.2011.24.

19. Zargooshi J. Sexual function and tunica albuginea wound healing following penile fracture: An 18-year follow-up study of 352 patients from Kermanshah, Iran. *J Sex Med.* 2009 Apr;6(4):1141-1150. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.01117.x.

20. Bonventre J. V. Primary proximal tubule injury leads to epithelial cell cycle arrest, fibrosis, vascular rarefaction, and glomerulosclerosis. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014 Nov;4(1):39-44. doi:10.1038/kisup.2014.8.

21. Borkham-Kamphorst E., Drews F., Weiskirchen R. Induction of lipocalin-2 expression in acute and chronic experimental liver injury moderated by pro-inflammatory cytokines interleukin-1 β through nuclear factor- κ B activation. *Liver Int.* 2011 May;31(5):656-65. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02495.x.

22. de Vries D. K., Lindeman J. H., Tsikas D., de Heer E., Roos A., de Fijter J. W., Baranski A. G., van Pelt J., Schaapherder A. F. Early renal ischemia-reperfusion injury in humans is dominated by IL-6 release from the allograft. *Am J Transplant.* 2009 Jul;9(7):1574-84. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02675.x.

23. Abraham D. J., Eckes B., Rajkumar V., Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2007 May;9(2):136-43. doi:10.1007/s11926-007-0008-z.

24. Gong R., Rifai A., Tolbert E. M., Centracchio J. N., Dworkin L. D. Hepatocyte growth factor modulates matrix metalloproteinases and plasminogen activator/plasmin proteolytic pathways in progressive renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Dec;14(12):3047-60. doi:10.1097/01.asn.0000098686.72971.db.

25. Chung E., De Young L., Brock G. B. Penile duplex ultrasonography in men with Peyronie's disease: is it veno-occlusive dysfunction or poor cavernosal arterial inflow that contributes to erectile dysfunction? *J Sex Med.* 2011 Dec;8(12):3446-51. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02501.x.