

БОЛЕЗНЬ ПЕЙРОНИ КАК ФАКТОР ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ. МЕХАНИЗМЫ ФИБРОЗА

Гервальд В.Я.², Привалихина А.В.¹, Спицын П.С.¹, Ельникова В.Е.¹, Эпп Д.П.¹,
Архипов Д.О.¹, Шевченко П.И.¹, Горностаева К.Ю.¹, Лепилов А.В.¹, Насонов Т.Г.³,
Лазарев А.Ф.^{1,2}

¹ГФБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет Минздрава РФ», Барнаул, e-mail: privalichina.angelika@gmail.com;

²ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Алтайский филиал, Барнаул, e-mail: vitalgerdt14@yandex.ru;

³КГБУЗ «Городская больница № 8», Барнаул, e-mail: ignateval.gen@gmail.com

В статье проанализирована литература о таком заболевании, как болезнь Пейрони, которая характеризуется местными изменениями коллагеновых волокон белочной оболочки полового члена с формированием безболезненных, плотных фиброзных бляшек и искривлением полового члена. У данного заболевания этиологические факторы до сих пор остаются неоднозначными и многофакторными. В обзоре указана связь с генетическими изменениями, дефицитом витамина Е. Наибольшую популярность получила теория «микротравмы» полового члена во время полового акта, после чего через механизмы фибринолиза и фиброза образуется плотная округлая фиброзная бляшка, как правило, в белочной оболочке. Хотя по этому поводу имеются неоднозначные данные, ряд авторов находили бляшки и в кавернозных телах, и в ареолярной области полового члена. Заболевание распространено в старшей возрастной группе пациентов, выявляемость напрямую зависит от обращаемости и может быть выше опубликованных в статье данных. Основные механизмы фиброза связаны с клеточными цитокинами, такими как TGFβ-1, который вырабатывается и постоянно поддерживается воспалительными клетками в зоне микротравмы полового члена. В экспериментах, проводимых многими исследователями, главная роль отводится плазминогену и фибрину. При развитии болезни Пейрони происходит повреждение не только коллагеновых, но и эластических, ретикулярных волокон, изменения соотношения коллагенов I, III, IV типов, которые играют важную роль в растяжении ткани полового члена во время эрекции. Изменения активности клеток полового члена, прежде всего: эндотелиоцитов, фибробластов, приводит к грубым перестройкам полового члена и дисбалансу коллагенов различных типов, за счет прямого или опосредованного снижения выработки NO, как важного антифиброзного фактора. Так как данное заболевание приводит к эректильной дисфункции, оно привлекает многих исследователей к его изучению. Фиброзная бляшка нарушает физиологические механизмы венозной окклюзии необходимые для поддержания эрекции. Многие механизмы развития болезни Пейрони имеют противоречивый характер и требуют объединения усилий разных специалистов для дальнейшего понимания заболевания и эффективного лечения пациентов.

Ключевые слова: болезнь Пейрони, фиброз, половой член, эпидемиология.

PEYRONIE'S DISEASE AS A FACTOR OF ERECTILE DYSFUNCTION AND MECHANISMS OF FIBROSIS

Gerval'd V.Ja.², Privalihina A.V.¹, Spicyn P.S.¹, El'nikova V.E.¹, Jepp D.P.¹,
Arhipov D.O.¹, Shevchenko P.I.¹, Gornostaeva K.Ju.¹, Lepilov A.V.¹, Nasonov T.G.³,
Lazarev A.F.^{1,2}

¹Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation», Barnaul, e-mail: privalichina.angelika@gmail.com;

²Russian Cancer Research Center of N.N. Blokhin Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, e-mail: vitalgerdt14@yandex.ru;

³City Hospital №. 8, Barnaul, e-mail: ignateval.gen@gmail.com

The article analyzes the literature on a disease such as Peyronie's disease, which is characterized by local changes in the collagen fibers of the gallbladder of the penis with the formation of painless dense fibrous plaques and the curvature of the penis. In this disease, the etiological factors are still ambiguous and multifactorial. The relationship with genetic changes, deficiency of vitamins E is indicated. The most popular theory was the "microtrauma" of the penis during intercourse, after which a dense round fibrous plaque, usually in the belly

coat, is formed through the mechanisms of fibrinolysis and fibrosis. Although there are ambiguous data on this, a number of authors have found plaques in both cavernous bodies and in the areolar region of the penis. The disease is common in the older age group of patients, the detectability directly depends on the treatment and may be higher than the published data. The main mechanisms of fibrosis are associated with cellular cytokines, such as TGFβ-1, which is produced and constantly maintained by inflammatory cells in the area of the «microtrauma» of the penis. In experiments conducted by many researchers, the main role is assigned to plasminogen and fibrin. With the development of Peyronie's disease, not only collagen, but also elastic, reticular fibers are damaged, a change in the ratio of collagen I, III, and IV types, which play an important role in stretching the penile tissue during erection. Changes in the activity of penile cells, especially endotheliocytes, fibroblasts, lead to gross rearrangements of the penis and imbalance of collagen types of various types, due to direct or indirect decrease in NO production, as an important antifibrotic factor. Since this disease leads to erectile dysfunction, it attracts many researchers to its study. Fibrous plaque disrupts the physiological mechanisms of venous occlusion necessary to maintain an erection. Many mechanisms for the development of Peyronie's disease are still controversial, and require the pooling of efforts of different specialists to further understand the disease, for the further effective treatment of patients.

Keywords: Peyronie's disease, fibrosis, penis, epidemiology.

Болезнь Пейрони (БП) или фибропластическая индурация полового члена (ПЧ) – заболевание, характеризующееся местными изменениями коллагеновых волокон белочной оболочки ПЧ с формированием безболезненных, плотных фиброзных бляшек в ней, приводящее к искривлению ПЧ [1-9]. Бляшка представляет собой плотное волокнистое образование с избыточным содержанием коллагена. Бляшка локализуется, как правило, на дорсальной поверхности ПЧ. Болезнь также проявляется болезненными эрекциями, которая порой может быть первым, а порой и основным симптомом заболевания и встречается у мужчин с частотой от 20 до 54 % [3; 4; 10-13].

Впервые это заболевание в 1743 году описал Франсуа Жиго де ла Пейрони, французский хирург, лейб-медик короля Людовика XV. Хотя упоминания данной болезни встречается и в более ранний период в трудах Габриэля Фаллопия в 1561 году. Однако именно Ф. Пейрони подробно описал клиническую картину данного заболевания и предпринял первые попытки к его лечению [14-18]. Несмотря на то, что заболевание уже известно медикам всех стран более чем 250 лет, этиология и механизм развития данного заболевания остаются до сих пор мало изученными и неопределенными [13].

БП чаще встречается у мужчин старшей возрастной группы (от 40 до 70 лет), из них у 20 % развивается эректильная дисфункция (ЭД) [2; 8; 13; 19-21]. Поэтому на сегодняшний день зачастую БП можно рассматривать как одну из причин ЭД, а это повышает социальную значимость заболевания, так как происходит увеличение продолжительности жизни мужчин на планете и в связи с этим их изменяющееся качество жизни при данном заболевании. По данным других авторов распространенность ЭД в группе мужчин с БП колеблется в широком диапазоне и составляет до 85 % [19]. Несмотря на то, что наибольшее количество наблюдений этого заболевания приходится на возраст все-таки старше 40 лет, оно также встречается и у молодых мужчин. Частота возникновения фибропластической индурации ПЧ увеличивается с возрастом [16], что позволяет отнести данную патологию к разряду

геронтологических проблем и, возможно, изменения волокнистой соединительной ткани – это всего лишь возрастные и неизбежные изменения человеческого организма.

Результаты эпидемиологических исследований по БП также остаются весьма переменчивыми и различаются по данным как отечественных, так и зарубежных авторов. Распространенность в прошлом веке составляла 0,4 %, хотя ряд исследователей приводят цифры от 1–2 % [19] до 7 % [3], по данным других авторов БП встречается у 3–9 % людей в популяции [15]. Но эти цифры все равно не отражают истинного положения дел и являются всего лишь выражением обращаемости мужчин по поводу данного заболевания. Ежегодный прирост заболеваемостью составляет 25,7 человек на 100 000 населения. За последние десятилетия отмечают увеличение заболеваемости БП [14]. Судя по всему, рост заболеваемости будет только продолжаться.

На сегодняшний день считается, что БП является многофакторным заболеванием. При развитии заболевания указывались такие факторы: дефицит витамина Е, применение бета-блокаторов, аутоиммунные реакции, генетическая предрасположенность. Описана генетическая связь с такой патологией, как ладонный фиброматоз (контрактура Дюпюитрена), подошвенный фиброматоз (болезнь Леддерхозе), а также имеется взаимосвязь с HLA-B7 перекрестно реактивной группой антигенов [10; 18].

Наиболее широкое распространение развития заболевания получила теория аномальной фиброзной реакции в белочной оболочке при повторяющихся микротравмах во время половых актов [10; 22; 23]. Во время полового акта вследствие давления по оси ПЧ сохраняется «субклиническая травматизация органа» [4; 8; 12; 24]. Давление по оси ПЧ при фрикциях определяется третьим законом Ньютона: сила действия равна силе противодействия [8], поэтому возможно повреждение ПЧ. При повторяющихся микротравмах во время полового акта происходят кровоизлияния и миграция мононуклеарных воспалительных клеток в место повреждения белочной оболочки с увеличением проницаемости микрососудов и высвобождением цитокинов, факторов проста [10; 24].

Чтобы это стало более понятным, нужно рассмотреть некоторые особенности строения ПЧ. Белочная оболочка, которая как бы окутывает кавернозные тела со всех сторон, состоит из большого количества коллагеновых волокон, образующих волнообразные пучки, идущие в определенной последовательности. В механизмах развития эрекции белочная оболочка играет очень важную функцию из-за своих уникальных свойств, придавая жесткость ПЧ через механизм венозной окклюзии [25-27]. Она имеет двуслойную структуру: внутренний слой содержит ориентированные циркулярно пучки коллагеновых волокон, прилежащих к кавернозной ткани. От этого слоя в нее отходят соединительно-тканые

трабекулы, выполняющие опорную функцию. Пучки внешнего слоя ориентированы продольно, определяя, по-видимому, в большей степени изменения толщины и упругости ПЧ. Коллагеновые пучки берут свое начало от корня ПЧ и идут до головки. Белочная оболочка ПЧ не имеет сосудов, представляя собой плотную фиброзную ткань. Основные сосудистые и нервные структуры находятся между ней и кавернозными телами, в литературе известной как эндотеноний или ареолярная область, коллагеновые волокна которой не формируют «толстых» пучков, а в основном это нежные волокнистые структуры. Кроме коллагеновых волокон, белочная оболочка содержит большое количество эластических волокон, образующих густую сеть, по которым скользят коллагеновые волокна во время эрекции [28]. При эрегировании ПЧ сосуды ареолярной области сжимаются расправляющимися пучками коллагеновых волокон, обеспечивая венозную окклюзию, необходимую для поддержания эрекции (с точки зрения патофизиологического механизма туменисценции). При БП повреждение коллагеновых волокон с формированием фиброзных бляшек приводит к нарушению этого механизма эрекции, вызывая в дальнейшем развитие ЭД [26; 27]. При этом площадь ареолярной зоны ПЧ уменьшается, повреждаются как сосуды, так и нервы, уменьшается количество эластических и ретикулярных волокон, накапливаются менее эластичные типы коллагена. Часть исследователей находили воспалительные изменения в данной зоне при болезни Пейрони, а также плотные фиброзные бляшки округлой формы [25-27].

Получается, что в норме белочная оболочка лишена сосудов, поэтому клетки воспалительного инфильтрата, проникающие при микротравме, оказываются в так называемой «ловушке» и сохраняются там неопределенно длительный период времени. Клеткам моноцитарно-фагоцитарного ряда отводится важная роль в развитии фиброза белочной оболочки. Воспалительный инфильтрат вокруг бляшек может сохраняться на протяжении всей болезни [27].

При БП происходят как качественные, так и количественные изменения коллагеновых волокон белочной оболочки ПЧ. При этом формирующаяся коллагеновая бляшка изменяет анатомию ПЧ, приводя в дальнейшем к развитию ЭД, через нарушение питания ареолярной области, а в дальнейшем и к импотенции. При этом изменения затрагивают не только коллагеновые волокна, но и эластические, ретикулярные волокна [26; 29; 30], хотя последних в самой белочной оболочке нет, в основном они располагаются в ее внешних и внутренних слоях, ареолярной области и кавернозных телах. Как показали исследования: эластические и ретикулярные волокна претерпевают качественные изменения в виде фрагментации и лизиса, происходит значительное снижения их количества [26; 30; 31]. Все это приводит к

изменениям в структуре клеточных взаимоотношений (фибробласты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки).

Повреждение коллагеновых пучков и волокон ПЧ запускает ряд фиброзных механизмов, которые изучены на различных моделях животных. Основные механизмы развития фиброзных бляшек связаны с дисбалансом между профибротическими и антифибротическими процессами, происходящими в тканях ПЧ. При заживлении запускается каскад клеточных реакций и взаимодействий трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1) [31-34], фактора роста тромбоцитов, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1, фибрина, которые выступают в качестве матрицы при регенерации [33; 34]. В белочной оболочке при БП идут процессы типичные при заживлении любой раневой поверхности. В результате происходит ненормальное заживление очагов повреждения с последующим формированием рубца или фиброзной бляшки. Ингибирование фибринолитической системы приводит к выпадению фибрина в месте повреждения и продолжающемуся воспалению, выработке цитокинов, поддерживающих воспаление в зоне повреждения, что, в конечном итоге, приводит к формированию фиброзной бляшки через активацию фибробластов и миофибробластов ПЧ, которые поддерживают фиброзный процесс без участия в дальнейшем моноцитов и макрофагов [3; 32].

На многих моделях развития БП показана значительная и, пожалуй, главная роль в формировании фиброзных бляшек в белочной оболочке ПЧ TGF- β 1. Данный белок является составной частью белков семейства TGF- β , среди которых вырабатываются также и другие белки этого семейства TGF- β -1, -2, -3, -4. Основной изоформой секретируемой клетками иммунной системы (моноцитами, которые проникают в белочную оболочку при первичной травме) является TGF- β 1 [5; 25; 31; 33; 35]. Остальные белки данного семейства играют менее значимую роль в развитии фиброза в белочной оболочке. Как показали исследования, уже на 6 недель после его введения в ткани подопытных животных формируется четкая пальпируемая коллагеновая бляшка в ПЧ [4; 31]. Хотя ряд исследователей отмечали повреждение коллагеновых волокон, а после его активное накопление в тканях белочной оболочки на более поздних сроках [15]. Данные по данному механизму весьма противоречивы и различаются в разных исследованиях, но не кардинально. Может быть, на эти процессы оказывают влияние генетические особенности того или иного человека, что делает на сегодняшний день популярными генетические исследования БП [4-6; 32].

TGF- β 1 обладает плейотропным действием на пролиферацию и дифференцировку широкого спектра клеток и таким образом регулирует многие физиологические и патофизиологические процессы: иммунный ответ, апоптоз фибробластов и миофибробластов, фиброгенез и канцерогенез в различных органах и является хорошо

изученным цитокином [6; 36; 37]. Эти данные объясняют нам активное развитие болезни в ее хронической фазе, порой заканчивающейся окостенением фиброзных бляшек ПЧ. TGF β 1 не только стимулирует синтез коллагена фибробластами, миофибробластами, но также стимулирует производство другого сильного фиброгенного фактора, а именно, активных форм кислорода (ROS). TGF β 1 ингибирует фибринолиз и приводит к подавлению выработки оксид азота синтазы (iNOS), которая является антифибротическим агентом, образуя оксид азота (NO) [10; 36-37], нужный для нормального функционирования всех механизмов эрекции. В хроническую фазу БП при уже четко сформированных фиброзных бляшках в тканях ПЧ отмечают ряд качественных изменений во взаимоотношении клеток: фибробласт/гладкомышечная клетка/эндотелиоцит. Это имеет огромное значение в развитии фиброза ткани ПЧ [26], через морфологические изменения в работе эндотелиальных клеток и выработке различных типов коллагенов, накапливающихся в тканях и бляшках ПЧ [25; 26].

В ряде работ зарубежных авторов описана большая роль в развитии БП миофибробластов, обнаруживаемых в фиброзных бляшках ПЧ и вокруг них. Активированный миофибробласт способен секретировать провоспалительные цитокины, TGF β 1 и продуцировать матричные белки, участвующие в регенерации и фиброзе, такие как коллагены I, III, IV, VI и XVIII, ламинины, протеогликаны. Согласно литературным данным при БП происходит накопление коллагенов I типа в белочной оболочке и ареолярной области, снижая эластические возможности волнообразных коллагеновых пучков белочной оболочки [6]. Миофибробласты также имеют рецепторы для TGF β 1 (TGFbetaR1 и RII), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), основного фактора роста фибробластов (bFGF), эндотелина, ангиотензина, простагландинов, белков адгезии и других факторов, связанных с фиброзом [6; 7; 18; 24; 28; 35].

В результате активации одних клеток и угнетения работы других в белочной оболочке и кавернозных телах происходит накопление коллагенов I, III и IV типов, особое значение эти имеют при их накоплении вокруг сосудов и в базальных мембранах клеток, что делает необратимым на сегодняшний день фиброзные изменения в ПЧ [6; 26].

Хорошо известен и изучен второй важный профибротический фактор, способствующий развитию БП, – ингибитор активатора плазминогена первого типа (PAI-1) [38; 39]. Наиболее широко данный фактор представлен в острую или воспалительную фазу развития БП.

PAI-1 – гликопротеид, который является физиологическим ингибитором двух главных активаторов плазминогена у млекопитающих – активатора плазминогена тканевого типа (tPA) и активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) [39; 40]. PAI-1 ингибирует tPA и uPA с формированием необратимого молярного соединения, блокирует образование

плазмина и расщепление сгустков фибрина. Эти функции PAI-1 были недавно расширены: появились данные об участии PAI-1 в развитии атеросклероза, легочного фиброза, ожирении и диабета II типа. Это свидетельствует о том, что у плазмина имеется широкий спектр субстратов помимо фибрина и блокирование его воздействия на эти субстраты может приводить к серьезным нарушениям гомеостаза. К таким ключевым точкам-мишеням относятся также неактивный TGF β 1, матричные металлопротеиназы, такие структурные компоненты внеклеточного матрикса, как коллаген IV типа, фибронектин, ламинин и протеогликан [40]. Также PAI-1 в свою очередь способен подавлять выработку матричных металлопротеиназ (ММП) и активатор плазминогена, который стимулирует образование плазмина. Плазмин в свою очередь разрушает внеклеточный матрикс как непосредственно, так и косвенно, путем активации матриксных металлопротеиназ (ММП), в последующем приводя к повреждению волокон коллагена [39; 40]: их фрагментации и возможной атипичной регенерации в раневом процессе при БП. Все это нашло экспериментальное описание на фибрин индуцированных моделях развития БП [24; 36; 37; 39] в ее острой фазе, хотя механизм остается до конца не понятен.

Многие исследователи остаются постоянными в суждениях о главной роли коллагена III типа в способности ткани ПЧ к растяжению. При активации ММП в фибрин-индуцированных моделях это приводит к его снижению и преобладанию коллагенов I и IV типов, снижая эластичность ткани и увеличивая фиброз в белочной оболочке. Подобные изменения в ПЧ описаны при старении организма параллельно с атеросклеротическими изменениями в сосудистом русле как организма в целом, так и локально в артериях ПЧ [10]. Точные механизмы фиброза индуцированного гипоксией остаются не совсем понятными, но, вероятно, что гипоксия приводит к избыточной секреции TGF- β 1 и изменению экспрессии мРНК, а также различных факторов роста в различных моделях молодых и старых крыс. При этом с возрастом (при старении) фиброзные изменения в ПЧ сопровождаются большим количеством выработки TGF- β 1 [3; 29]. Все это позволяет нам еще раз отнести БП к проблемам стареющего организма и назвать возраст одним из существенных факторов риска пенильного фиброза при значительном снижении функционирования эндотелиальных клеток, апоптоза гладкомышечных клеток, повреждения коллагеновых волокон.

Механизмы развития фиброза в белочной оболочке ПЧ остаются многогранны и носят довольно сложный характер развития. Выработка цитокинов при БП сохраняется постоянно на протяжении всего заболевания, что диктует нам регулярное изучение данной патологии как на морфологическом материале, так и на экспериментальных моделях. Многие вопросы требуют объединения усилий разных специалистов для дальнейшего понимания всех процессов, идущих в ПЧ. Особенно это становится актуальным при неуклонном росте

продолжительности жизни мужчин и ставит БП в один ряд с такими социально значимыми заболеваниями как атеросклероз и ряд патологии соединительной ткани стареющего мужского организма.

Список литературы

1. Возианов С.А., Шамраев С.Н., Ермилов С.Г., Шлопов В.Г. Новый взгляд на пато- и морфогенез идиопатической фибропластической индурации полового члена (болезнь Пейрони) [Текст] / С.А. Возианов, С.Н. Шамраев, С.Г. Ермилов, В.Г. Шлопов // *Здоровье мужчины*. – 2012. – № 2. – С. 11-15.
2. Шаталко Т.В., Попков В.М., Королев А.Ю., Крылова О.В. Этиопатогенез и клиническая диагностика болезни Пейрони / Т.В. Шаталко, Попоков В.М., А.Ю. Королев // *Медина в Кузбассе*. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 13-18.
3. Adipose tissue-derived stem cell therapy for prevention and treatment of erectile dysfunction in a rat model of Peyronie's disease / A. Gokce, Y. Abd Elmageed, G.F. Lasker et al. // *Andrology*. – 2014. – Vol. 2. – P. 244-251.
4. Aliperti L.A. Mehta A. Peyronie's disease: intralesional therapy and surgical intervention / L.A. Aliperti, A. Mehta // *Curr. Urol. Rep.* – 2016. – Vol. 17 (9). – P. 60.
5. Alternative Splicing of IGF1 gene as a potential factor in the pathogenesis of Peyronie's disease / G. Charalampos Thomas, C. Psarros, G. Aristomenis et al. // *In vivo*. – 2016. – Vol. 30. – P. 251-256.
6. Gefen A., Chen J. Biomechanal aspect of Peyronie's disease in development stages and following reconstructive surgeries / A.Gefen, J. Chen // *Inter. J. Impot. Res.* – 2002. – Vol. 14. – P. 389-396.
7. Histological and ultrastructural alterations in an animal model of Peyronie's disease / A.I. El-Sakka, M.U. Hassan, L. Nines et al. // *British Journal of urology*. – 1998. – Vol. 81. – P. 445-452.
8. Jeffrey Campbell, Raidh Alzubaidi. Understanding the cellular basis and pathophysiology of Peyronie's disease to optimize treatment for erectile dysfunction / J. Campbell, R. Alzubaidi // *Transl. Androl. Urol.* – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 46–59.
9. Review of management options for patients with atypical Peyronie's disease / E.J. Margolin, C.M. Mlynarczek, J.P. Mulhall et al. // *J. Sex Med.* – 2017. – Vol. 5 (2). – P. 211-221.
10. Chung E., De Young L., Brock G.B. Rat as an animal model for Peyronie's disease research: a review of current methods and the peer-reviewed literature / E. Chung, L. Young, G.B. Brock // *Inter. J. Impot. Res.* – 2011. – Vol. 23. – P. 235–241.

11. Silencing histone deacetylase 2 using small hairpin RNA induces regression of fibrotic plaque in a rat model of Peyronie's disease / K.D. Kwon, M.J. Choi, J.M. Park et al. // *BJU Inter.* – 2014. – Vol. 114 (6). – P. 926-936.
12. Schick V., Bernhards J., Rahle R. Clinical symptomatology and histopathological changes in Peyronie's disease: a comparative analysis / V. Schick, J. Bernhards, R. Rahle // *Aktuelle Urol.* – 2007. – V. 38. – P. 313-319.
13. Understanding the course of Peyronie's disease / G. Garaffa, L.W. Trost, D. Ralph et al. // *Int. J. Clin. Pract.* – 2013. – Vol. 67 (8). – P. 781-788.
14. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л. Патогенетическое лечение фибробластической индукции полового члена (Болезни Пейрони) [Текст] / С.Н. Калинина, О.Л. Тиктинский // *Андрология.* – 2010. – № 3. – С. 56-61.
15. Peyronie's diseases / M.T. Graziottin, J. Resplande, S.S. Gholami et al. // *Braz. J. Urol.* – 2001. – Vol. 27(4). – P. 326-340.
16. Москалева Ю.С., Остапченко А.Ю., Корнеев И.А. Болезнь Пейрони [Текст] / Ю.С. Москалева, А.Ю. Остапченко, И.А. Корнеев // *Урологические ведомости.* – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 30-35.
17. Daniel Martinez, Cesar E. Ercole, Tariq S. Hakky, Andrew Kramer, and Rafael Carrion. Peyronie's disease: still a surgical disease // *Advances in Urology.* – 2012. – Vol. 2012 [Электронный ресурс]. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/206284> (дата обращения: 09.06.2017).
18. Significant alterations of serum cytokine levels in patients with Peyronie's disease / R.P. Zimmermann, G. Feil, C. Bock et al. // *Inter. Braz. J. Urol.* – 2008. – Vol. 34 (4). – P. 457-466.
19. Lue T.F. Peyronie's disease: an anatomically-based hypothesis and beyond / T.F. Lue // *Inter. J. Impot. Res.* – 2002. – Vol. 14 (5). – P. 411-413.
20. Hafez E. S. E., Hafez S. D. Erectile dysfunction: anatomical parameters, etiology, diagnosis, and therapy / E.S.E. Hafez, S.D. Hafez // *Archives of Andrology.* – 2005. – Vol. 51. – P. 15–31.
21. Serefoglu E.C., Trost L., Sikka S.C., Hellstrom W.J. The direction and severity of penile curvature does not have an impact on concomitant vasculogenic erectile dysfunction in patients with Peyronie's disease / E.C. Serefoglu, L. Trost, S.C. Sikka, W.J. Hellstrom // *Inter. J. Impot. Res.* – 2015. – Vol. 27 (1). – P. 6-8.
22. Use of a lyophilized bovine pericardium graft to repair tunical defect in patients with Peyronie's disease: experience in a clinical setting / R.O. Javier, G.G. Borja, M.P. Jose et al. // *Asian Journal of Andrology.* – 2017. – Vol. 19. – P. 316-320.

23. Jordan G.H., Carson C.C., Lipshultz L.I. Minimally invasive treatment of Peyronie's disease: evidence-based progress / G.H. Jordan, C.C. Carson, L.I. Lipshultz // *BJU Int.* – 2014. – Vol. 114 (1). – P. 16-24.
24. Transforming growth factor- β 1 induced urethral fibrosis in a rat model / S. Premsant, G. Ahmet, V.E.R. Tan et al. // *AUA J.* – 2015. – Vol. 194 (3). – P. 820-827.
25. Гервальд В.Я. Патоморфологический анализ и патогенетические особенности органической эректильной дисфункции и болезни Пейрони [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук (14.03.02; 14.03.03) / Гервальд Виталий Яковлевич. – Новосибирск, 2011. – 21 с.
26. Патоморфология болезни Пейрони [Текст] / В.В. Климачев, А.И. Неймарк, В.Я. Гервальд [и др.] // *Вестник Алтайской науки.* – 2010. – № 1(8). – С. 13-16.
27. Kirkham A.P.S., Illing R.O., Minhas S., Allen C. Imaging of Nonmalignant Penile Lesions / A.P.S. Kirkham, R.O. Illing, S. Minhas, C. Allen // *Radiographics.* – 2008. – Vol. 28. – P. 837-853.
28. Ahmed I. El-Sakka, Aksam A. Yassin. Amelioration of penile fibrosis: review myth or reality / I. Ahmed El-Sakka, A. Aksam Yassin // *J. Androl.* – 2010. – Vol. 31 (4). – P. 324-335.
29. Особенности изменений эластических волокон полового члена у пациентов с эректильной дисфункцией и болезнью Пейрони [Текст] / В.В. Климачев, А.И. Неймарк, В.Я. Гервальд [и др.] // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* – 2010. – № 1. – С. 12-18.
30. Соединительно-тканый каркас полового члена в норме и его особенности у пациентов с эректильной дисфункцией и болезнью Пейрони [Текст] / А.И. Неймарк, В.В. Климачев, В.Я. Гервальд [и др.] // *Морфология.* – 2009. – Т. 136, № 6. – С. 75-79.
31. Decorin as a new treatment alternative in Peyronie's disease: preliminary results in the rat mode / T. Akman, A. Tefekli, A. Armagan et al. // *Andrologia.* – 2013. – Vol. 45. – P. 101-106.
32. Cellek S., Stebbeds W., Ralph D.J. Solving a bottleneck in animal models of Peyronie's disease / S. Cellek, W. Stebbeds, D.J. Ralph // *Asian J. Androl.* – 2014. – Vol. 16 (4). – P. 639-640.
33. Berookhim B.M., Choi J., Alex B., Mulhall J.P. Deformity stabilization and improvement in men with untreated Peyronie's disease / B.M. Berookhim, J. Choi, B. Alex, J.P. Mulhall // *BJU Int.* – 2014. – Vol. 113 (1). – P. 133-136.
34. Wayne J.G. Hellstrom. Medical Management of Peyronie's Disease / W.J.G. Hellstrom // *J. Androl.* – 2009. – Vol 30(4). – P. 397-495.
35. Роль трансформирующего ростового фактора TGF- β 1 в патогенезе рака молочной железы [Текст] / Н.Н. Бабышкина, Е.А. Малиновская, М.Н. Стахеева [и др.] // *Сибирский онкологический журнал.* – 2010. – № 6 (42). – С. 63-70.
36. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / T.A. Wynn // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214 (2). – P. 199-210.

37. Loreto C., La Rocca G., Anzalone R., Caltabiano R., Vespasiani G., Castorina S., Ralph D.J., Celtek S., Musumeci G., Giunta S., Djinovic R., Basic D., Sansalone S. The role of intrinsic pathway in apoptosis activation and progression in Peyronie's disease // *Biomed Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. [Электронный ресурс]. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/616149> (дата обращения: 06.06.2017).
38. Frederick L. T., Laurence A. L. Non-surgical therapy of Peyronie's disease / L. T. Frederick, A.L. Laurence // *Asian. J. Androl.* – 2008. – Vol. 10 (1). – P. 79–87.
39. Топчий И.И. Роль ингибитора активатора плазминогена-1 в развитии фиброзирующих процессов в почках при сахарном диабете II типа [Текст] / И.И. Топчий // *Украинский терапевтический журнал.* – 2010. – №1. – С. 42-48.
40. Vincent S.R., Hope B.T. Neurons that say NO / S.R. Vincent, B.T. Hope // *Trends Neuroscience.* – 1992. – Vol. 15, № 3. – P. 108–113.