

Суворов В.Г.¹, Ачкасов Е.Е.²**ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПАРААРТИКУЛЯРНЫХ ТКАНЕЙ ПЛЕЧЕВОГО СУСТАВА, СВЯЗАННЫЕ С ФИЗИЧЕСКИМ ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЕМ**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», пр-т Буденного, 31, Москва, РФ, 105275;²ФГАОУ ВО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, ул. Трубецкая, 8/2, Москва, РФ, 119991

Изложена современная теория поражения ротаторной манжеты плеча с учетом особенностей клинической анатомии и биомеханики плечевого сустава в условиях воздействия чрезмерных статико-динамических нагрузок с направленностью на плечевой пояс и совершения широкоамплитудных движений. Рассмотрены новые данные, уточняющие механизм алгического синдрома. На основании собственных материалов обоснованы критерии изменений связи ротаторов плеча с условиями труда.

Ключевые слова: синдром сдавления ротаторов плеча; биомеханическая концепция поражения; диагностика; критерии профессиональной этиологии

Suvorov V.G.¹, Achkasov E.E.² **Features of shoulder joint para-articular tissues affection, associated with physical functional overstrain.** ¹Izmerov Research Institute of Occupational Health, 31, Budennogo Ave., Moscow, Russian Federation, 105275; ²Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2, Trubetskaya str., Moscow, Russian Federation, 119991

The authors described contemporary theory of rotatory cuff affection, with consideration of clinical anatomy and biomechanics of shoulder joint, under exposure to excessive static and dynamic load applied to shoulder girdle and wide range movements. New data are presented, specifying pain syndrome mechanisms. The authors' materials helped to justify criteria of altered relationships between shoulder rotators and work conditions.

Key words: shoulder rotators compression syndrome; biomechanic concept of affection; diagnosis; occupational etiology criteria

Материалы Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» от 2016 г. свидетельствуют о том, что заболевания плече-лопаточной области относятся к ведущим нозологическим формам в структуре профессиональных заболеваний, возникающих от воздействия физических перегрузок отдельных органов и систем. На долю этих заболеваний приходится в разные годы от 10,9% до 17,10%, что сопоставимо с частотой моно- и полиневропатий профессиональной этиологии. В отдельных регионах Российской Федерации, на долю так называемого «плече-лопаточного периартроза» приходится более 50% заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Однако приведенные данные не отражают истинное положение и могут быть заниженными, поскольку до настоящего времени для характеристики заболевания, заключающегося в алгическом синдроме и ограничении объема движений в плечевом суставе, используются различные термины, такие как плече-лопаточный периартрит или периартроз, плечевая периартропатия, «замороженное плечо» и другие, которые не значатся в Международной классификации болезней.

Социальная значимость изучаемой проблемы связана со значительной частотой болевого синдрома в плече-лопаточной области среди взрослого населения, которая характеризуется отчетливой тенденцией к росту с возрастом и стажем работы [4,7]. Так, если частота алгического синдрома, связанная с патологией параартикулярных тканей, среди трудоспособного населения в возрасте до 40 лет достигает 3–4%, то в дальнейшем в период активной трудовой деятельности в возрасте до 60 лет она возрастает до 20% и приводит к ограничению трудоспособности и значительному экономическому ущербу [9]. Ежегодно на 1000 человек взрослого населения старше 65 лет регистрируется до 10 новых случаев заболеваний плече-лопаточной области.

Приведенные выше данные о частоте заболеваний мягких тканей плечевого сустава подтверждаются результатами зарубежных исследователей [20].

В Скандинавских странах боли в плече-лопаточной области являются одной из наиболее частых причин нетрудоспособности работающего населения [5].

В многочисленных публикациях подтверждается высокая частота болевого синдрома в шейноплечевой области среди рабочих промышленных предприятий, имеющих нагрузку на плечевой пояс, что служило ос-

нованием для установления связи болей в этой области с выполняемой работой [12,14]. Однако считать это доказанным фактом не представляется возможным, поскольку эти исследования не сопровождались изучением производственной среды и тяжести трудового процесса. Представляют особый интерес исследования, проведенные в Luck J.V., Andersen G.B.J. в Швеции, в которых утверждается, что заболевания мягких тканей плечевого сустава, связанные с производственной деятельностью, занимают второе место по числу обращений в лечебные учреждения [16]. Эту же точку зрения разделяют и другие исследователи [15,18,19,21].

Существенной особенностью данной проблемы является также ее междисциплинарный характер, в силу чего патология плечелопаточной области, связанная с поражением параартикулярных тканей, вызывает профессиональный интерес у врачей различных специальностей и находится в центре внимания профпатологов, т. к. часто связана с условиями труда и регистрируется в широком круге профессий. Наиболее часто поражения околосуставных тканей плечелопаточной области, традиционно относящиеся к «патологии рабочей руки», регистрируются у маляров, штукатуров, кочегаров, каменщиков, судосборщиков, спортсменов, рабочих складских помещений, профессиональная деятельность которых связана со значительными статико-динамическими нагрузками, направленными на плечевой пояс, и совершением поворотов плеча в большом объеме.

Следует подчеркнуть, что в последние годы появились новые данные, уточняющие механизм поражения мягких тканей плечевого сустава в условиях профессиональной деятельности при воздействии статико-динамических нагрузок с направленностью на шейноплечевую область, уточнены механизмы болевого синдрома при данной патологии и расширены диагностические возможности за счет внедрения современных высокотехнологических методик.

Таким образом, значительная частота и распространенность патологии параартикулярных тканей плечелопаточной области, с одной стороны, несоблюдение принципа унификации международной медицинской терминологии, с другой, а также современное понимание патогенеза этой патологии с точки зрения анатомо-биомеханических особенностей строения плечевого сустава, объясняют необходимость пересмотра ряда положений, касающихся данного вопроса, что должно положительно отразиться на характере лечебно-реабилитационных мероприятий.

В Международной Классификации Болезней 10-го пересмотра периартикулярные поражения области плечевого сустава представлены в виде отдельных нозологических форм, в основном соответствующих классификации поражений мягких тканей области плечевого сустава предложенной Thornhill T. в 1989 г. (табл.). В дальнейшем эта классификация была логично дополнена такими терминами, как

синдром сдавления ротаторов плеча или субакромиальный синдром.

Таблица

Классификация периартикулярных поражений в области плечевого сустава с указанием кода по МКБ-10

Нозологическая форма поражения периартикулярных тканей плечевого сустава	Код по МКБ-10
Тендинит мышц вращательной манжеты плеча (с указанием конкретной мышцы)	M 75.8
Тендинит двуглавой мышцы плеча	M 75.2
Кальцифицирующий тендинит	M 75.3
Разрыв (частичный или полный) сухожилий мышц области плечевого сустава	S 46.9
Адгезивный капсулит	M 75.0
Синдром сдавления ротаторов плеча	M 75.1

Несомненным достоинством указанной классификации является четкое указание на характер пораженной структуры, что соответствует современному уровню представлений о патологии параартикулярных тканей. В отличие от этого в разделе IV перечня профессиональных заболеваний приложения к Приказу №417н заболевания, связанные с физическими перегрузками и функциональным перенапряжением, в пункте 4.5.2 в качестве клинических проявлений патологии плеча используется термин «плечелопаточный периартроз», который является собирательным и обобщающим.

Как свидетельствует врачебная практика, 85% обращений по поводу болей в плече связаны с патологией скелетно-мышечных структур, в частности, с патологией вращательной манжеты плеча с формированием синдрома сдавления ротаторов плеча или импинжмент синдрома [8,2].

Уязвимость структур ротаторной манжеты, в состав которой входят сухожилия надостной, подостной, подлопаточной и малой круглой мышц, объясняется большим объемом движений, совершающихся в плечевом суставе, и его анатомическими особенностями, в частности, отсутствием конгруэнтности между округлой головкой плечевой кости и неглубокой суставной впадиной лопатки.

В настоящее время с целью объяснения возникновения патологии вращательной манжеты разработана концепция патобиомеханических изменений в плечевом суставе [1,11]. Суть этой концепции заключается в том, что под влиянием тяжелой физической нагрузки с направленностью на область плечевого сустава, сухожилия подвергаются растяжению, которое при многократном повторении приводит к накоплению микротравм, разрыву коллагеновых волокон, капилляров и появлению трещин в зоне контакта. Параллельно с этим физическая нагрузка, даже в физиологическом диапазоне, усиливает микротравматизацию сухожилий в процессе их трения и сдавления в узких пространствах, ограниченных костными структурами. Результатами этих процессов является гибель клеток сухожилий и развитие дегенеративных изменений.

Дегенеративные изменения сухожилий ротаторной манжеты плеча являются причиной снижения их стабилизирующей функции, что приводит к смещению оси вращения головки плечевой кости в суставной впадине на 2–3 мм выше или ниже центра, что достаточно для создания препятствия для скольжения сухожилий мышц, образующих ротаторную манжету, в подакромиальном пространстве. Помимо этого, дегенеративные изменения возникают внутри — и околосуставной части длинной головки бицепса, поскольку они анатомически соседствуют со структурами ротаторной манжеты.

Таким образом, действие физической нагрузки на сухожилия ротаторной манжеты опосредовано тремя основными механизмами: растяжением, давлением и трением, являющимися причиной суммирующей хронической микротравматизации. Это приводит к повреждению надостной мышцы, являющейся основным центратором, и уменьшению стабилизирующего действия длинной головки бицепса, что приводит к нарушению конгруэнтности эпифиза плеча в суставной впадине, и является причиной соударения головки плеча с различными околосуставными образованиями.

В связи с этим, синдром сдавления ротаторов плеча в англоязычной литературе относится к группе заболеваний профессионального генеза — *cumulative trauma disorders*, т. е. заболеваний, возникающих от «хронической микротравматизации».

Результатом дегенеративных изменений в сухожилиях ротаторной манжеты является тендинит вплоть до полного разрыва ротаторной манжеты. Таким образом, патологические изменения, происходящие в сухожилиях, традиционно обозначаемые, как тендиниты, не отражают истинную природу морфологической картины, поскольку речь идет о дегенеративных изменениях и деструкции основного строительного компонента сухожилий — коллагена [10].

В течение последних лет в значительной степени расширились представления о механизме алгического синдрома, который является одним из основных клинических проявлений патологии внесуставных мягких тканей плечевого сустава. Из исследований, посвященных этой тематике, следует, что наличие дегенеративных изменений само по себе не позволяет объяснить механизм возникновения локального болевого синдрома и далеко не всегда сопровождается болевыми ощущениями, поскольку структура сухожилия неблагоприятна для развития воспаления. Однако такой патологический очаг может стать источником патогенной стимуляции окружающих структур, в частности синовиальной оболочки, способных реагировать воспалением на появление продуктов дегенерации сухожилий, что провоцирует выработку провоспалительных медиаторов и активирует рецепторы болевой чувствительности. К числу медиаторов провоспалительного характера, высвобождающихся при воспалении, относятся серотонин, гистамин, ацетинхолин, простагландин E₂, брадикинин и др. [17].

Помимо этого, в формировании хронического болевого синдрома ведущая роль на медиаторном уровне принадлежит дисбалансу серотонина и норадреналина. Этим объясняется нередко наблюдаемое несоответствие интенсивности болей тем морфологическим изменениям, которые обнаруживаются при инструментальных методах исследования.

Внедрение во врачебную практику высокоинформативных методик, таких как ультразвуковое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, значительно расширило возможности оценки состояния костно-мышечной системы [3]. Однако только сопоставление результатов этих исследований с клиническими данными и результатами диагностических функциональных тестов на определенные мышцы ротаторной манжеты обеспечивает всю полноту информации, поскольку они характеризуют функциональную составляющую клинических проявлений синдрома сдавления ротаторов плеча, т. е. степень снижения объема активных и пассивных движений в плечевом суставе, и по рисунку ограничения движений позволяют ориентировочно судить о заинтересованности конкретной структуры, входящей в состав ротаторной манжеты [6].

В клинике была проведена работа по выяснению особенностей формирования патологии ротаторной манжеты плеча у лиц строительных профессий — штукатуров [13]. Выбор именно этой профессиональной группы определялся особенностями их условий труда, которые характеризовались воздействием на организм работников комплекса неблагоприятных производственных факторов, ведущее место среди которых принадлежало повышенной тяжести труда с особой направленностью на плечевой пояс, нахождением от 40 до 67% времени рабочей смены в нерациональной рабочей позе с поднятыми вверх руками, совершением за смену до 28 тыс. стереотипных широкоамплитудных движений, что создает особую нагрузку на капсульно-связочные элементы плечевого сустава.

С этой целью была обследована 41 женщина в возрасте от 30 до 44 лет со стажем работы в профессии штукатур от 15 до 19 лет. Все обследованные этой группы предъявляли жалобы на боли в области плечевого сустава.

У 27 человек (65,8%) имелись боли в верхненаружной области плечевого сустава, усиливающиеся после подъема и отведения руки, отмечалась резкая болезненность при пальпации в области межбугорковой борозды, диссоциация между объемом активных и пассивных движений, положительные симптомы Леклерка и Доубонра, а также болезненность при проведении резистивных тестов, более чем у половины пациентов. Данный симптомокомплекс при отсутствии клинико-рентгенологических указаний на поражение шейного отдела позвоночника и плечевых суставов свидетельствовали о патологии ротаторной манжеты с наиболее частым поражением сухожилия надостной мышцы.

Указанный диагноз был подтвержден УЗИ плечевых суставов и у ряда больных МРТ.

У остальных больных (14 человек — 34,2%) боли в плечелопаточной области объяснялись наличием артроза плечевого сустава и остеохондроза шейного отдела с рефлекторными и компрессионными проявлениями.

Важно отметить, что последние десятилетия характеризуются стремлением к унификации международной медицинской терминологии и тенденции к использованию в классификациях заболеваний анатомо-патогенетического принципа. Современный уровень знаний о заболеваниях периартикулярных мягких тканей области плечевого сустава позволяет отчетливо дифференцировать их между собой. В настоящее время наметился определенный консенсус в отношении классификации периартикулярных поражений области плечевого сустава, отражением которого является почти полное исключение из практического применения термина «плечелопаточный периартроз» как обобщающего и устаревшего и замена его на указание конкретной пораженной структуры плечевого сустава в соответствии с Международной Классификацией 10 пересмотра.

Выводы:

1. Установлены наиболее информативные критерии профессиональной этиологии синдрома сдавления ротаторов плеча, основными из которых являются: длительный стаж работы в условиях значительных статико-динамических нагрузок, направленных на плечевой пояс при работе с поднятыми вверх выше горизонтали руками, особенно при сочетании с воздействием неблагоприятного микроклимата.

2. Выявлено постепенное развитие заболевания с преимущественной локализацией процесса в доминирующей руке, отсутствие в анамнезе травм плечевого сустава и исключение других причин алгического синдрома в плечелопаточной области.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 14–21)

1. Белецкий А.Г. Субакромиальный (impingement) синдром // Рус. мед. ж-л. — 2005. — Т. 13, №8 — С. 545–547.
2. Боль в плече. Патогенез. Диагностика. Лечение. / Широков В.А. — 3-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2016. — 240 с.
3. Диагностический ультразвук. Костно-мышечная система. / Зубарев А.В. — М.: ООО «Фирма Стром». — 2002. — 136 с.
4. Збровский А.Б., Бабаева А.Р. Новые подходы к лечению заболеваний внесуставных мягких тканей // Терапевт. архив. — 1997. — №5. — С. 82–84.
5. Исайкин А.И., Черненко А.А. Причины и лечение боли в плече // Мед. совет. — 2013. — №12. — С. 20–26.
6. Клиническая диагностика болезней суставов. Пер с англ. — Минск: Тиволи. 1993. — 144 с.
7. Мисиков В. К. Синдром плечелопаточного периартроза. Клиника, диагностика, лечение // Рус. мед. ж-л. — 2014. — №10. — С. 722–730.

8. Мозолевский Ю.В., Солоха О.А. Боль в области плечевого сустава // Ж-л неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2000. — №4. — С. 4–9.

9. Никифоров А.С., Мендель О.И. Болевой синдром в плечелопаточной области: современные подходы к диагностике и лечению // Рус. мед. ж-л. — 2008. — Том 16. — №12. — С. 1700–1704.

10. Олюнин Ю.А. Заболевания внесуставных мягких тканей. Патогенез, клиника, лечение // Рус. мед. ж-л — 2007. — Том 15. — №26. — С. 2023–2027.

11. Плечелопаточный болевой синдром: монография / Миронов С.П., Ломтиадзе М.Б., Цыкунин М.Б. и др. — Волгоград: изд-во ВолгМу, 2006. — 287 с.

12. Рябкова В.А., Толстоногова В.И., Гришук В.К. Актуальные вопросы профессиональных заболеваний опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы у женщин строительных профессий // Мед. труда и пром. экол. — 1994. — №4. — С. 31–33.

13. Суворов В.Г. Синдром сдавления ротаторов плеча: клиника, диагностика // Мед. труда и пром. экол. — 2008. — №10. — С. — 15–19.

REFERENCES

1. Belen'kiy A.G. Subacromial (impingement) syndrome // Russkiy meditsinskiy zhurnal. — 2005. — Vol 13. — 8. — P. 545–547 (in Russian).
2. Shirokov V.A. Shoulder pain. Diagnosis. Treatment / 3rd ed. — Moscow: MEDpress-inform, 2016. — 240 p (in Russian)
3. Zubarev A.V. Diagnostic ultrasound. Locomotory system. — Moscow: ООО «Firma Strom», 2002. — 136 p (in Russian).
4. Zbrovskiy A.B., Babaeva A.R. New approaches to diseases of extraarticular soft tissues // Terapevticheskiy arkhiv. — 1997. — 5. — P. 82–84 (in Russian).
5. Isaykin A.I., Cherneneko A.A. Causes and treatment of shoulder pain // Meditsinskiy sovet. — 2013. — 12. — P. 20–26 (in Russian).
6. Clinical diagnosis of joint diseases. Translated from English. — Minsk: Tivoli, 1993. — P. 144 p (in Russian)
7. Misikov V.K. Scapulo-humeral periartrosis. Clinical signs, diagnosis, treatment // Russkiy meditsinskiy zhurnal. — 2014. — 10. — P. 722–730 (in Russian).
8. Mozolevskiy Yu.V., Solokha O.A. Shoulder joint pain // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. — 2000. — 4. — P. 4–9 (in Russian).
9. Nikiforov A.S., Mendel' O.I. Pain syndrome in scapulo-humeral area: contemporary approaches to diagnosis and treatment // Russkiy meditsinskiy zhurnal. — 2008. — Vol 16. — 12. — P. 1700–1704 (in Russian)
10. Olyunin Yu.A. Diseases of extra-articular soft tissues // Russkiy meditsinskiy zhurnal. — 2007. — Vol 15. — 26. — P. 2023–2027 (in Russian).
11. Mironov S.P., Lomtiadze M.B., Tsykunin M.B., et al. Scapulo-humeral pain syndrome. — Volgograd: izd-vo VolgMu, 2006. — 287 p (in Russian).
12. Ryabkova V.A., Tolstonogova V.I., Grishuk V.K. Topical problems of occupational diseases of locomotory system and pe-

ripheral nervous system in women engaged into construction industry // *Industr. med.* — 1994. — 4. — P. 31–33 (in Russian).

13. *Suvorov V.G.* Syndrome of shoulder rotators compression: clinical signs, diagnosis // *Industr. med.* — 2008. — 10. — P. 15–19 (in Russian).

14. *Hagberg M., Harms-Ringdahl K., Nisell R et al.* Rehabilitation of neck-shoulder pain in women industrial workers: a randomized trial comparing isometric shoulder endurance training with isometric shoulder strength training // *Arch. Phys. Rehabil.* — 2000. — Vol. 81. — №8. — P. 1051–1058.

15. *Kadi F.* The effects of different training programs on trapezius muscle of women with work-related neck and shoulder myalgia // *Acta Neuropathol. (Berl.)*. — 2000. — Vol. 100. — №3. — P. 253–258.

16. *Luck J.V.Jr, Andersson G.B.J.* Occupational shoulder disorder, in *Rockwood C.A.Jr, Matsen F.A / III (eds): The Shoulder.* — Philadelphia: PA, WB Saunders. — 1990. — Vol. 2. — P. 1088–1108.

17. *McGonagle D., Lories R.J., Tan A.L., Benjamin M.* The concept of a «synovio — enthesal complex» and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum*, 2007 Aug;56(8):2482–91.

18. *Silverstein B.* Work-related rotator cuff and carpal tunnel syndrome quantitative exposure — response relationships with

force and posture // *PREMUS 2007: proc. 6th Intern. sci. conf. prevent. work-relat. musculoskelet. disord.* — Boston, 2007. — P. 305.

19. *Sommerich C.M., McGlothlin J.D., Marras W.S.* Occupational risk-factors associated with soft-tissue disorders of the shoulder — a review of recent investigation in the literature // *Ergonomics.* — 1993. — Vol. 36. — №6. — P. 697–717.

20. *Stone W.E.* Repetitive strain injuries // *Med. J. Aust.* — 1983. — №2. — P. 616–618.

21. *Westgaard R. H., Vasseljen O., Holte K.A.* Trapezius muscle activity as a risk indicator for shoulder and neck pain in female service workers with low biomechanical exposure // *Ergonomics.* — 2001. — Vol. 44. — №3. — P. 339–53.

Поступила 13.02.2018

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Суворов Вадим Германович (Suvorov V.G.),
зав. отд. проф. и непроф. заболеваний ФГБНУ «НИИ МТ», д-р мед. наук. E-mail: margo-183@rambler.ru.

Ачкасов Евгений Евгеньевич (Achkašov E.E.),
зав. каф. спорт. мед. и мед. реабилитации ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, д-р мед. наук, проф. E-mail: lfk-cm-mgmy@ya.ru.

УДК 591.8+632.15+613.63

Тимохина Е.П., Яглова Н.В., Яглов В.В., Обернихин С.С.

ГИСТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТИМУСА КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКИХ ДОЗ ДИХЛОРДИФЕНИЛТРИХЛОРЕТАНА

ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН, ул. Цюрупы, 3, Москва, РФ, 117418

Выявлены гистофизиологические изменения тимуса крыс Вистар, потреблявших дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) в различных низких дозах в течение 6 и 10 недель. Изучена гистофизиологическая характеристика тимуса, которая показала, что длительное потребление низких доз ДДТ приводит к усилению инволютивных изменений органа за счет усиления гибели тимоцитов и снижения их пролиферативной активности. Установлено, что в механизмах гибели тимоцитов под действием низких доз ДДТ задействован, в основном, p53-зависимый путь апоптоза.

Ключевые слова: тимус; ДДТ; апоптоз

Timokhina E.P., Yaglova N.V., Yaglov V.V., Obornikhin S.S. **Histo-physiologic changes in rat thymus under long exposure to low doses of dichlordiphenyltrichlorethane.** Research Institute of Human Morphology, 3, Tsyurupy str., Moscow, Russian Federation, 117418

Histo-physiologic changes were revealed in thymus of Wistar rats taking dichlordiphenyltrichlorethane in various low doses during 6 and 10 weeks. Studies covered histo-physiologic characteristics of thymus, that proved long intake of low doses of dichlordiphenyltrichlorethane to increase thymus involution due to intense death of thymocytes and their lower proliferative activity. Findings are that mechanisms underlying thymocytes death under exposure to dichlordiphenyltrichlorethane are mostly of p53-dependent apoptosis.

Key words: thymus; dichlordiphenyltrichlorethane; apoptosis