

# DATE EXPERIMENTALE PRIVIND EFECTUL ANTINOCICEPTIV AL MANGANULUI ADMINISTRAT SISTEMIC

B. Tamba\*, Irina M. Jaba\*\*, Liliana Tartău\*\*, V. Cojocaru\*\*;  
Dunărea Georgeta Ionescu\*\*\*, O. C. Mungiu\*\*\*\*

## REZUMAT

În prezent se cunoaște că manganul (Mn) blochează canalele de calciu voltaj-dependente și, prin aceasta, produce o blocare a depolarizării membranei neuronale, deși mecanismele care stau la baza acestui fenomen nu sunt pe deplin cunoscute. În acest context, studiul de față investighează un posibil efect modulator asupra nocicepției al Mn cu administrare sistemică. Loturi de 7 șoareci au fost tratați cu clorură de Mn în doză de 3mg/kg corp, administrată intraperitoneal. Au fost utilizate diferite teste pentru a evalua efectul nociceptiv și influența asupra comportamentului: nocicepție termică (testul hot plate, testul tail flick), nocicepție chimică (testul de contorsionare cu acid acetic) și evaluarea comportamentului spontan (activity cage). Valorile obținute pentru timpul de latență în cazul testelor hot-plate și tail flick au arătat că administrarea sistemică a Mn produce un efect analgezic la stimularea nociceptivă termică. Deși limitat în timp, acest efect este puternic, în special imediat consecutiv administrării Mn. Inhibarea durerii este cu atât mai semnificativă în condițiile stimulării nociceptive chimice, pe modelul de durere viscerală. Mecanismele prin care Mn își exercită efectele analgezice sunt încă neclare, deși este posibilă o blocare a receptorilor NMDA, după cum rezultă în mod indirect din lucrări recente, care studiază rolul enzimei superoxid-dismutaza de Mn asupra medierii durerii și asupra hiperalgeziei.

**Cuvinte cheie:** mangan, nocicepție, analgezie.

## ABSTRACT

### Experimental data regarding the antinociceptive effect of systemically administered manganese

Manganese (Mn) is known to block voltage-activated calcium currents and through that to block depolarization of excitable neuronal membranes, though the mechanisms underlying this process is not yet totally clear. In this context, the study investigates a possible modulator effect in nociception for systemically administered Mn. Groups of 7 mice were treated with manganese chloride 3 mg/kg body weight, administered intraperitoneal. Different tests were utilized to evaluate the antinociceptive effect or the influence on behavior of the substances tested: thermal nociception (hot plate test, tail flick test), chemical nociception (writhing test) and spontaneous behavior (activity cage assay). Values for response latencies obtained for hot-plate and tail-flick tests prove that Mn administered systemically produces an analgesic effect under thermal nociceptive stimulation. Although limited in time, this action is especially strong shortly after Mn treatment. Pain inhibition is even more significant in conditions of chemical nociceptive stimulation, in a model of visceral pain. The mechanism through which Mn exerts its analgesic effect is still unclear, although it is possible to be explained by a blockade of NMDA receptors, as shown by recent indirect research, related to the influence of Mn superoxide dismutase enzyme on pain mediation and hyperalgesia.

**Key words:** manganese, nociception, analgesia

## Introducere

Pătrunderea ionilor de calciu prin canalele de calciu voltaj dependente, precum și depolarizarea consecutivă a membranei neuronale sunt esențiale pentru transmiterea semnalelor aferente, pentru integrarea durerii și sensibilizarea asociată la nivelul neuronilor nociceptivi spinali. Este cunoscut că Manganul (Mn) blochează curenții de calciu voltaj dependente și, în consecință, blochează depolarizarea membranelor neuronale excitabile. Totuși, mecanismele care stau la baza procesului nu sunt pe deplin înțelese. (1,5,6,7,13)

Plecând de la cele de mai sus, articolul de față încearcă să identifice mai multe argumente care să explice rolul manganului în nocicepție. (8, 11)

Studii de dată recentă au subliniat rolul unei familii de gene nou descise, numit Domeniu Proteic Arhaic Conser-

vat (Ancient Conserved Domain Protein – ACDP). Această familie de gene codează patru proteine (ACDP 1-4), atât la om cât și la șoarece. ACDP 1 și 4 sunt transportori de ioni de metal exprimați în coarnele dorsale ale măduvei spinării, care livrează ioni divalenți metalici precum Cupru, Mangan sau Cobalt către diverse ținte intracelulare. (3, 4)

Aceste rezultate ne permit să postulăm că administrarea sistemică de Mn ar putea avea un rol în modularea nocicepției.

## Material și metode.

### Animale de experiență

Toate procedeele experimentale folosite în acest studiu au fost în strictă concordanță cu reglementările etice

\*Dr. Bogdan Tamba - prep. univ., Catedra de Farmacologie, Toxicologie, Algeziologie, UMF „Gr. T. Popa” Iași

\*\*Dr. Irina M. Jaba, Liliana Tartău, Victor Cojocaru - asist. univ. Catedra de Farmacologie, Toxicologie, Algeziologie, UMF „Gr. T. Popa” Iași

\*\*\*Biolog dr. Dunărea Georgeta Ionescu

\*\*\*\*Prof. univ. dr. Ostin C. Mungiu, șef de Catedră, Farmacologie, Toxicologie, Algeziologie, UMF „Gr. T. Popa” Iași

internaționale. Crescătorii de animale a Laboratorului Central de Testare a Medicamentului al Universității de Medicină și Farmacie "Gr. T. Popa" din Iași a pus la dispoziție șoareci Swiss-Webster, masculi adulți, cu greutatea medie de 20g ( $\pm 2$ g) și șobolani Wistar, masculi adulți, cu greutatea medie de 275-300g. Animalele au fost menținute într-o cameră cu temperatura controlată ( $21^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) cu un ciclu de 12 ore/12 ore lumină/întuneric, 4 șoareci, respectiv 1 șobolan per cușcă. Animalele au fost lăsate să se acomodeze cel puțin 24 de ore înainte de testare, cu acces nelimitat la apă și hrană.

### Substanțe

Grupuri de șapte șoareci au fost tratați cu clorură de mangan (Mn, Sigma-Aldrich Chemie GmbH), în doză de 3mg/kg corp, dizolvate în 0,1 ml soluție, administrate intraperitoneal. Grupurile de control au primit un volum egal de ser fiziologic.

### Testarea antinociceptivă

S-a investigat atât analgezia prin mecanism periferic (testul de contorsionare la acid acetic) cât și central (testele hot-plate, tail-flick), pe loturi de câte 7 șoareci pentru fiecare metodă. S-a investigat și comportamentul animalelor prin metoda activity cage. (9)

**Testul tail-flick.** Șoarecii au fost lăsați să se acomodeze timp de 5 minute înainte de determinare. La nivelul treimii distale a cozii animalului, pe fața dorsală, se aplică o sursă de energie radiantă de intensitate constantă. Intervalul de timp cât animalul își menține coada în dreptul spotului termic este înregistrat de un cronometru automat, care se oprește în momentul când animalul își retrage coada ca răspuns la stimulul termic nociceptiv.

**Testul hot-plate.** Animalele sunt plasate pe o suprafață de metal încălzită la o temperatură de  $54 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Se cronometrează timpul de latență de la contactul animalului cu placa încălzită până la primul răspuns comportamental antinociceptiv: (i) lingerea labei posterioare, (ii) tentativă de evadare, (iii) scuturarea de mai multe ori consecutiv a labei posterioare, (iiii) vocalizare. S-a

convenit pentru o latență maximă de 60 de secunde pentru a preveni apariția unor leziuni ale labelor animalelor.

Testele hot-plate și tail-flick au fost realizate înainte de administrarea manganului (momentul 0) apoi la intervale de timp de 15, 30, și 60 de minute de la administrarea de mangan.

**Testul de contorsionare cu acid acetic** se realizează prin injectarea intraperitoneală a 0,3 ml de acid acetic 0,6%. După injectare animalele sunt plasate în recipiente largi de sticlă. Se înregistrează numărul de contorsțiuni pentru un interval de timp de 5 minute, pornind de la 5 minute de la administrarea de acid acetic.

**Testul activity cage** se realizează în scopul înregistrării activității motorii spontane la șoarece. Șoarecii se transportă în camera de testare cu 24 de ore înainte de experiment. Șoarecii sunt cântăriți iar testarea se realizează între orele 9 și 11 a.m. Activitatea locomotorie pe orizontală și pe verticală este monitorizată timp de 2 minute cu ajutorul sistemului activity-cage de la Ugo Basile, Italia. Sistemul este reprezentat de un cub clar de plexiglas, cu două surse de infraroșu care înregistrează activitatea orizontală sau verticală. Activitatea orizontală sau verticală este definită ca numărul total de intreruperi ale razei pe o perioadă de 2 minute. Testul a fost realizat la 15 minute consecutiv administrării de mangan.

### Prelucrarea statistică a datelor

Datele obținute au fost comparate cu rezultatele obținute în aceeași zi la loturile martor. Tratamentele care au determinat o creștere semnificativă a timpului de latență în testele de nocicepție termică sau mecanică au fost considerate ca având potențial antinociceptiv. Analiza statistică a rezultatelor a fost realizată prin metoda ANOVA one-way urmată de testele post-hoc Student-Newman-Keuls și Bonferroni. Pentru toate testele valorile coeficientului p mai mici decât 0,05 au fost utilizate pentru a indica o diferență statistic semnificativă.

### Rezultate și discuții

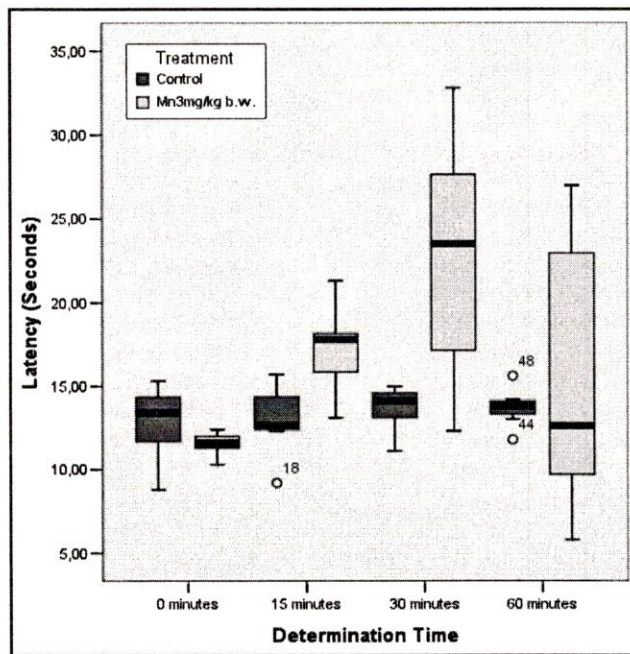
Evaluarea nociceptivă consecutiv administrării intraperi-

Tabelul I

**Testul hot-plate (latența de reacție în secunde).  
Prezența asterixului indică o diferență statistic semnificativă între grupul indicat și grupul martor care a primit ser fiziologic. ( $p < 0,05$ )**

Moment determinare	Tratament	N	Medie	SD	SE	Interval de încredere 95%		Minimum	Maximum	ANOVA F	ANOVA p
						Limita inf.	Limita sup.				
0 minute	Control	7	12,8000	2,31157	0,87369	10,6622	14,9378	8,80	15,30	1,850	0,199
	Mn3mg/kg	7	11,5571	0,70912	0,26802	10,9013	12,2130	10,30	12,40		
	Total	14	12,1786	1,76469	0,47163	11,1597	13,1975	8,80	15,30		
15 minute	Control	7	13,0000	2,11660	0,80000	11,0425	14,9575	9,20	15,70	10,981	0,006*
	Mn3mg/kg	7	17,1714	2,57146	0,97192	14,7932	19,5496	13,10	21,30		
	Total	14	15,0857	3,13120	0,83685	13,2778	16,8936	9,20	21,30		
30 minute	Control	7	13,6571	1,35260	0,51123	12,4062	14,9081	11,10	15,00	8,881	0,011*
	Mn3mg/kg	7	22,6000	7,82347	2,95699	15,3645	29,8355	12,30	32,80		
	Total	14	18,1286	7,11514	1,90160	14,0204	22,2367	11,10	32,80		
60 minute	Control	7	13,7143	1,15964	0,43830	12,6418	14,7868	11,80	15,60	0,406	0,536
	Mn3mg/kg	7	15,8143	8,63972	3,26551	7,8239	23,8047	5,80	27,00		
	Total	14	14,7643	6,02158	1,60933	11,2875	18,2410	5,80	27,00		

toneale de mangan (3 mg/kg corp) a demonstrat o creștere semnificativă a latenței de răspuns la stimularea termică nociceptivă în testul hot-plate (Tabelul 1). Acest efect antinociceptiv a atins valori maxime la 15 minute ( $p < 0.01$ ) și s-a menținut pentru un interval de timp de 30 de minute. (Figura nr. 1)



**Fig. 1. Efectul manganului 3mg/kg, i.p., asupra nocicepției evaluate prin testul hot-plate la șoarece**

De asemenea, administrarea intraperitoneală de Mn a indus creșteri moderate și trecătoare ale latenței de răspuns la stimulii nociceptivi termici la șoarecii testați cu metoda tail-flick. (Figura nr. 2) Valorile maxime s-au observat la 15 minute consecutiv administrării manganului. (Tabelul 2)

Manganul administrat consecutiv inducerii nocicepției chimice cu acid acetic (testul contorsiunii) determină o diminuare rapidă a numărului de contorsiuni abdominale. (Tabelul 3) Efectul se manifestă imediat – la 10 minute de la administrarea Mn și 5 minute de la provocarea iritării intraperitoneale cu acid acetic. Efectul se menține la un nivel de inhibiție nociceptivă de semnificație statistică înaltă ( $p < 0.001$ ) pe toată durata înregistrării de contorsiuni abdominale (35 de minute). (Figura nr. 3)

În urma înregistrării modificărilor comportamentale secundar administrării de mangan, șoarecii urmăriți cu ajutorul dispozitivului activity cage nu au demonstrat modificări semnificative ale activității spontane. (Tabelul 4, Figura nr. 4)

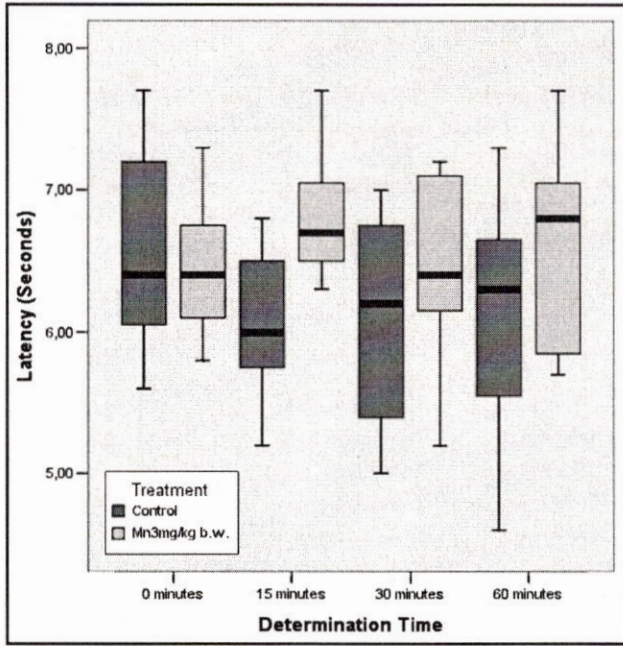
Ioni metalici esențiali precum Mn, Cu, Co sunt cofactori pentru o varietate de enzime. Printre acestea, se numără enzimele care sintetizează neuropeptidele (de exemplu substanța P) sau neurotransmițătorii (de exemplu monoaminele) la nivel spinal și enzimele implicate în metabolismul superoxidului la nivelul nervilor senzoriali periferici și neuronilor spinali senzoriali. Superoxidul s-a dovedit a fi un mediator critic al hiperalgeziei în durerea inflamatorie și patologică. Totuși, rolul superoxidului la nivelul căilor moleculare care mediază durerea este, încă, incomplet elucidat. (2,10,12)

În condiții normale, producția de superoxid este limitată de controlul superoxid-dismutazelor (SOD) – MnSOD la nivelul mitocondriilor și Cu/ZnSOD în citosol sau la nivelul suprafețelor extracelulare.

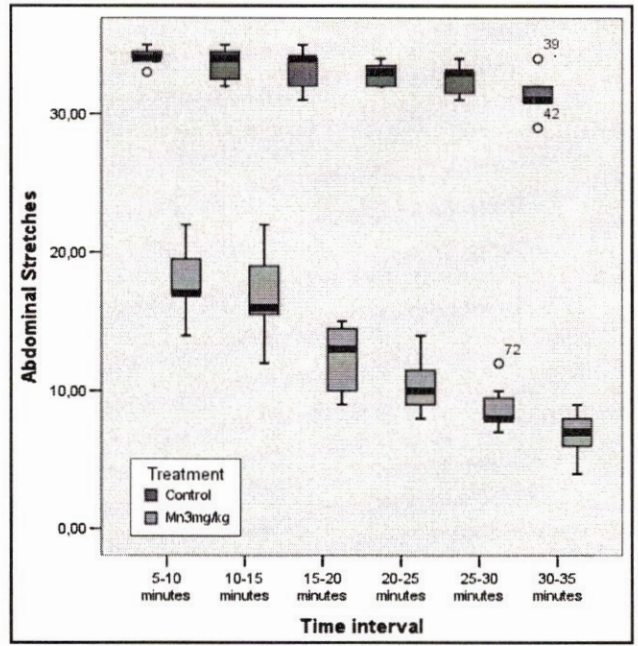
**Tabel II**

**Testul tail-flick (latența de reacție în secunde). Prezența asterixului indică o diferență statistic semnificativă între grupul indicat și grupul martor care a primit ser fiziologic. ( $p < 0.05$ )**

Moment determinare	Tratament	N	Medie	SD	SE	Interval de încredere 95%		Mini- mum	Maxi- mum	ANOVA F	ANOVA p
						Limita inf.	Limita sup.				
0 minute	Control	7	6,6000	0,79582	0,30079	5,8640	7,3360	5,60	7,70	0,156	0,700
	Mn3mg/kg	7	6,4571	0,53184	0,20102	5,9653	6,9490	5,80	7,30		
	Total	14	6,5286	0,65449	0,17492	6,1507	6,9065	5,60	7,70		
15 minute	Control	7	6,0714	0,56779	0,21460	5,5463	6,5965	5,20	6,80	7,277	0,019*
	Mn3mg/kg	7	6,8286	0,47859	0,18089	6,3860	7,2712	6,30	7,70		
	Total	14	6,4500	0,63941	0,17089	6,0808	6,8192	5,20	7,70		
30 minute	Control	7	6,0714	0,82404	0,31146	5,3093	6,8335	5,00	7,00	0,922	0,356
	Mn3mg/kg	7	6,4714	0,73193	0,27664	5,7945	7,1483	5,20	7,20		
	Total	14	6,2714	0,77700	0,20766	5,8228	6,7201	5,00	7,20		
60 minute	Control	7	6,0857	0,91911	0,34739	5,2357	6,9357	4,60	7,30	1,139	0,307
	Mn3mg/kg	7	6,5714	0,77828	0,29416	5,8516	7,2912	5,70	7,70		
	Total	14	6,3286	0,85613	0,22881	5,8343	6,8229	4,60	7,70		



**Fig. 2. Efectul manganului 3mg/kg, i.p., asupra nocicepției evaluate prin testul tail-flick la șoarece**



**Fig. 3. Efectul manganului 3mg/kg, i.p., asupra nocicepției evaluate prin testul de contorsiune la șoarece**

**Tabel III**

**Testul de contorsiune (număr de contorsiuni). Prezența asterixului indică o diferență statistic semnificativă între grupul indicat și grupul martor care a primit ser fiziologic. (p<0.05)**

Moment determinare	Tratament	N	Medie	SD	SE	Interval de încredere 95%		Mini- mum	Maxi- mum	ANOVA F	ANOVA p
						Limita inf.	Limita sup.				
5-10 minute	Control	7	34,1429	0,69007	0,26082	33,5047	34,7811	33,00	35,00	233,579	0,000*
	Mn3mg/kg	7	18,0000	2,70801	1,02353	15,4955	20,5045	14,00	22,00		
	Total	14	26,0714	8,58858	2,29540	21,1125	31,0303	14,00	35,00		
10-15 minute	Control	7	33,5714	1,27242	0,48093	32,3946	34,7482	32,00	35,00	156,465	0,000*
	Mn3mg/kg	7	17,0000	3,26599	1,23443	13,9795	20,0205	12,00	22,00		
	Total	14	25,2857	8,92213	2,38454	20,1342	30,4372	12,00	35,00		
15-20 minute	Control	7	33,1429	1,46385	0,55328	31,7890	34,4967	31,00	35,00	349,433	0,000*
	Mn3mg/kg	7	12,2857	2,56348	0,96890	9,9149	14,6565	9,00	15,00		
	Total	14	22,7143	11,00649	2,94161	16,3593	29,0692	9,00	35,00		
20-25 minute	Control	7	32,8571	0,89974	0,34007	32,0250	33,6893	32,00	34,00	648,658	0,000*
	Mn3mg/kg	7	10,4286	2,14920	0,81232	8,4409	12,4162	8,00	14,00		
	Total	14	21,6429	11,74477	3,13892	14,8616	28,4241	8,00	34,00		
25-30 minute	Control	7	32,4286	1,13389	0,42857	31,3799	33,4772	31,00	34,00	949,709	0,000*
	Mn3mg/kg	7	8,8571	1,67616	0,63353	7,3070	10,4073	7,00	12,00		
	Total	14	20,6429	12,30764	3,28936	13,5366	27,7491	7,00	34,00		
30-35 minute	Control	7	31,4286	1,51186	0,57143	30,0303	32,8268	29,00	34,00	778,526	0,000*
	Mn3mg/kg	7	6,8571	1,77281	0,67006	5,2176	8,4967	4,00	9,00		
	Total	14	19,1429	12,84737	3,43360	11,7250	26,5607	4,00	34,00		

Tabel IV

Testul activity-cage (număr de mișcări).  
Prezența asterixului indică o diferență statistic semnificativă  
între grupul indicat și grupul martor care a primit ser fiziologic. (p<0.05)

Axă	Tratament	N	Medie	SD	SE	Interval de încredere 95%		Mini- mum	Maxi- mum	ANOVA F	ANOVA p
						Limita inf.	Limita sup.				
orizontal	Control	5	304,8000	38,38229	17,16508	257,1421	352,4579	279,00	370,00	2,436	0,157
	Mn3mg/kg	5	272,4000	26,11130	11,67733	239,9785	304,8215	231,00	303,00		
	Total	10	288,6000	35,34654	11,17756	263,3146	313,8854	231,00	370,00		
vertical	Control	5	49,4000	26,86634	12,01499	16,0410	82,7590	11,00	82,00	0,037	0,851
	Mn3mg/kg	5	52,8000	28,70017	12,83511	17,1640	88,4360	18,00	91,00		
	Total	10	51,1000	26,26975	8,30723	32,3077	69,8923	11,00	91,00		

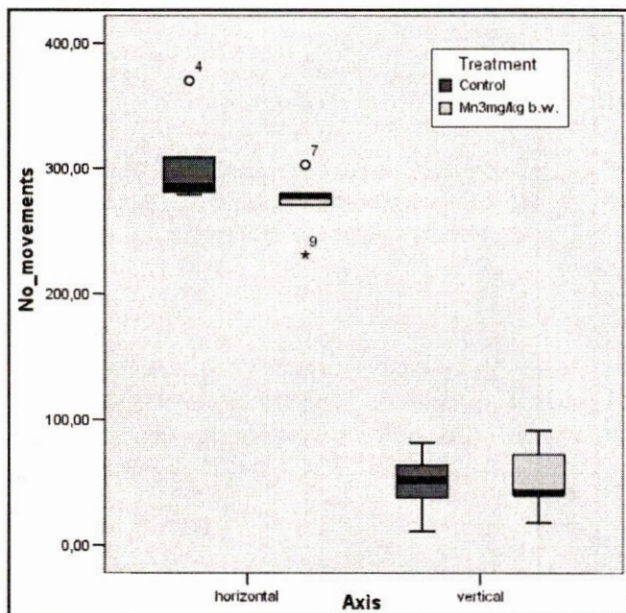


Fig. 4. Efectul manganului 3mg/kg, i.p. asupra comportamentului, evaluat prin testul activity cage la șoarece

În contrast, în condiții de inflamație sau durere patologică, superoxidul este produs la o rată care depășește capacitatea superoxid-dismutazei endogene de a-l îndepărta. (10, 12, 14)

În concordanță cu studii recente, se pare că dezactivarea Mn-superoxid-dismutazei printr-o nitrare mediată de superoxid reprezintă o nouă cale de inducere a hiperalgeziei mediate spinal de NMDA și, deci, și a sensibilizării centrale. Aceste observații par să sugereze că manganul s-ar putea dovedi util în blocarea hiperalgeziei mediate spinal de NMDA. (10)

Efectul analgezic observat în acest studiu ca urmare a tratamentului sistemic cu mangan este în concordanță cu observațiile citate mai sus, deși vor fi necesare în continuare o serie de studii mai detaliate, care să elucideze mecanismele activității antinociceptive a manganului.

Concluzii

În studiul de față, valorile latențelor de răspuns obținute

pentru testele hot-plate și tail-flick demonstrează că Mn administrat sistemic produce un efect analgezic în cazul stimulării nociceptive termice. Deși limitată în timp, această acțiune este intensă mai ales la scurt timp după injectarea Mn.

Inhibarea durerii este mai intensă în condiții de stimulare nociceptivă chimică, pe un model de durere viscerală. În aceste condiții, activitatea analgezică a Mn apare mult mai devreme după administrarea sistemică.

Mecanismul prin care Mn își exercită efectul analgezic este încă neclar, deși este posibil să fie explicat printr-o blocadă a receptorilor NMDA, după cum au arătat diverse cercetări indirecte, îndreptate asupra elucidării influenței superoxid-dismutazei de Mn în medierea durerii și hiperalgeziei.

BIBLIOGRAFIE

1. Bădescu M, Ciocoiu M., Mungiu OC, Implicarea microelementelor în analgezie, în Mungiu O.C. (sub redacția), Tratat de algeziologie, Editura Polirom, Iași 2002, 222-235
2. DiStefano PS, Chelsea DM, Schick CM, McKelvy JF. Involvement of a metalloprotease in low-affinity nerve growth factor receptor truncation: inhibition of truncation in vitro and in vivo. J Neurosci. 1993 ;13(6):2405-14.
3. Goytain A, Quamme GA, Functional characterization of ACDP2 (ancient conserved domain protein), a divalent metal transporter Physiol Genomics, 2005; 22: 382-389
4. Guo D, Ling J, Wang MH, She JX, Gu J, Wang CY. Physical interaction and functional coupling between ACDP4 and the intracellular ion chaperone COX11, an implication of the role of ACDP4 in essential metal ion transport and homeostasis. Mol Pain. 2005 19;1(1):15
5. Ikeda K, Suzuki M, Furukawa M, Takasaka T. Calcium mobilization and entry induced by extracellular ATP in the non-sensory epithelial cell of the cochlear lateral wall. Cell Calcium. 1995 ;18(2):89-99.
6. Mayer ML, Sugiyama K. A modulatory action of divalent cations on transient outward current in cultured rat sensory neurones. J Physiol. 1988;396:417-33.
7. Minami T, Oomura Y, Sugimori M. Ionic basis for the electroresponsiveness of guinea-pig ventromedial hypothalamic neurones in vitro. J Physiol. 1986;380:145-56.
8. Morisset V, Nagy F. Ionic basis for plateau potentials in deep dorsal horn neurons of the rat spinal cord. J Neurosci. 1999 ;19(17):7309-16.

9. **Mungiu O.C.**, Repere fiziologice, în Mungiu O.C. (sub redacția), *Tratat de algeziologie*, Editura Polirom, Iași 2002, 64-96

10. **Muscoli C, Mollace V, Wheatley J, Masini E, Ndengele M, Wang ZQ, Salvemini D.** Superoxide-mediated nitration of spinal manganese superoxide dismutase: a novel pathway in N-methyl-D-aspartate-mediated hyperalgesia. *Pain*. 2004;111(1-2):96-103.

11. **Panopoulos P, Palaghias G, Olgart L.** The effect of some metal ions on the intradental sensory nerves of the cat. *J Dent Res*. 1984 ;63(1):37-40.

12. **Song WZ, Chen AF, Wang DH.** Increased salt sensitivity induced by sensory denervation: role of superoxide. *Acta Pharmacol Sin*. 2004 ;25(12):1626-32

13. **Stewart RR, Nicholls JG, Adams WB.** Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> currents in identified leech neurones in culture. *J Exp Biol*. 1989 141:1-20.

14. **Wang ZQ, Porreca F, Cuzzocrea S, Galen K, Lightfoot R, Masini E, Muscoli C, Mollace V, Ndengele M, Ischiropoulos H, Salvemini D,** A Newly Identified Role for Superoxide in Inflammatory Pain, *J Pharmacol Exp Ther* 2004 309: 869-878

**UMF „GR. T. POPA“ IAȘI**  
**CENTRUL DE EXCELENȚĂ PENTRU CERCETĂRI EXPERIMENTALE**  
**FARMACOFIZIOLOGICE CELULARE ȘI INTEGRATIVE**  
**ASOCIAȚIA DE ALGEZIOLOGIE DIN ROMÂNIA**

va invită să participați la

**ZILELE MEDICAMENTULUI**

ediția a XV-a  
 cu participare internațională  
 și la

**CONFERINȚA NAȚIONALĂ**

a  
 ASOCIAȚIEI DE ALGEZIOLOGIE  
 DIN  
 ROMÂNIA

UMF „Gr. T. Popa“ Iași

**18 - 20 mai 2006**

În cadrul manifestării se includ:

- Curs de educație medicală continuă (se acordă credite de EMC);
- Comunicări poster (lucrările pot fi publicate in extenso). Termen final 31 martie 2006;
- ADUNAREA GENERALĂ A.A.R. (19 MAI, ORA 8<sup>30</sup>)

**Informații, e-mail: dananegru2002@yahoo.com;**  
**Tel.: 0722.431.723; 0722.477.028**