

# ACTIVAREA GRANULOCITELOR EOZINOFILE LA PACIENȚII CU TRICHINELOZĂ DEMONSTRATĂ PRIN MODIFICĂRI MORFOLOGICE

Dr. Dan Marinescu\*, Dr. Camelia Dobrea\*\*

\*UPU – SMURD, Spitalul Clinic de Urgență, București,

\*\*Institutul Național „Victor Babeș”, București

**Lista abrevierilor:** ECP – proteină cationică eozinofilică; MBP – proteină majoră bazică; IL – interleukină; GM-CSF – factor de creștere al coloniilor de granulocite și macrofage; Th – limfocit T helper; IFN- $\gamma$  – interferon gamma; EDN – neurotoxină derivată din eozinofile

## REZUMAT

### Trichineloză este caracterizată constant de eozinofilia sangvină crescută

Eozinofilele provenind de la pacienți cu eozinofilia sangvină de diverse cauze (inclusiv parazitare) sunt diferite de cele ale indivizilor normali dintr-o mulțime de priviște, inclusiv modificări morfologice.

Am evaluat modificările morfologice ale eozinofilelor sangvine la pacienții cu forme grave de trichineloză.

Anomalii ale nucleilor, vacuolizare citoplasmatică, degranulare și creșterea taliei celulare sunt modificările observate care corespund unei activări a eozinofilelor.

**Cuvinte cheie:** eozinofilie, modificări morfologice, trichineloză

## ABSTRACT

### Trichinosis is characterized by high levels of peripheral eosinophilia

Eosinophils from patients with peripheral blood eosinophilia due to a spectrum of underlying causes (i.e. parasitic diseases) appear to be different than the ones from normal individuals with respect to a variety of parameters including morphological abnormalities. We evaluated morphological changes in peripheral blood eosinophils from patients with severe trichinosis in muscular phase.

Abnormalities of the nuclei, cytoplasm vacuolation, degranulation and increased size were found and represent signs of eosinophil activation.

**Key words:** eosinophil abnormalities, trichinosis

## INTRODUCERE

Granulocitul eozinofil clasic descris de Paul Ehrlich în 1879 și numit astfel datorită afinităților sale tinctoriale a fost asociat cu trichineloză încă din 1898 de către TR Brown, care face primele numărări seriate de eozinofile sangvine la un pacient cu această parazitoză (1). Se constată o asociere constantă a eozinofiliei sangvine cu trichineloză care devine astfel element de diagnostic paraclinic încă de la sfârșitul secolului al XIX-lea (2). Clasic, eozinofilele sunt descrise ca fiind celule cu nucleu bilobat, iar citoplasma este ocupată în proporție de 20% de granule. Eozinofilul are patru populații de granule, dintre care granulațiile specifice,

secundare, sunt cele mai numeroase, reprezentând circa 95% din totalul granulelor (3).

Ele au afinitate pentru coloranții anionici (eozina) datorită conținutului bogat de proteine cationice și dau aspectul caracteristic granulocitelor eozinofile. Stimularea prin alergeni sau antigene parazitare duce la declanșarea unui răspuns imun de tip Th 2 caracterizat prin creșterea secreției de IgE, eozinofilie și mastocitoză (4). Activarea eozinofilelor ca urmare a acțiunii citokinelor Th 2 (în special IL-5) are ca rezultat apariția unui fenotip special al acestora denumit hipodens, care apare în special din cauza degranulării eozinofilelor (5). Degranularea eozinofilelor prin procesul denumit „piecemeal degranulation” duce

la eliminarea unei părți importante a conținutului proteic al acestora. Observarea morfologiei eozinofilelor care provin din diverse boli caracterizate de eozinofilie sangvină crescută a arătat modificări ale acestora când au fost comparate cu cele provenite de la pacienți cu eozinofilie normală.

Astfel au fost observate hipersegmentarea nucleului, vacuolizarea citoplasmei și degranularea conținutului (6). În lucrarea de față am urmărit modificările morfologice ale granulocitelor eozinofile din sângele periferic al pacienților cu trichineloză aflați în faza musculară.

## MATERIALE ȘI METODE

Treizeci și unu de pacienți cu trichineloză au fost incluși în studiu. Pacienții au fost recrutați din două spitale de boli infecțioase din București: Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” și Institutul „Prof. Dr. Matei Balș”. Diagnosticul de trichineloză s-a pus pe date de anamneză, date ale examenului clinic obiectiv și date de laborator. Anamneza a presupus date epidemiologice și simptomele prezentate anterior prezentării la spital cu precizarea cronologiei.

Epidemiologia a constatat ingerarea de carne presupus infestată, din surse proprii (gospodăria locală), neverificată prin examen trichineloscopic și netratată sau incomplet tratată termic. De asemenea, s-a evidențiat existența unor focare familiale (trei la număr).

Simptomele anterioare examinării au relevat pe cele aparținând de faza intestinală a bolii (scaune diareice) sau pe cele ale fazei tisulare a bolii.

Diagnosticul de laborator a fost axat în principiu pe doi parametri: eozinofilia sangvină periferică și diagnostic imunologic specific prin metoda ELISA.

Criteriile de excludere au fost: vârstă mai mică de 18 și mai mare de 80 de ani; aplazie medulară (leucocite  $< 0,5 \cdot 10^9/L$ ); imunosupresie (infecție HIV, neoplazii, tratament imunosupresiv); tratament cu betablocante. Pacienții cu forme severe de trichineloză au fost selectați din totalul pacienților: au stat în spital mai mult de zece zile, au avut simptomatologie severă cu împiedicarea marcată a mișcărilor din cauza mialgiilor sau apariția vreunei complicații (cardiace, vasculare, neurologice).

De la acești pacienți s-au studiat la microscopie optică frotiuri de sânge colorate după metoda Giemsa.

## REZULTATE

Am realizat un studiu morfologic asupra eozinofilelor sangvine de la șase pacienți cu trichineloză gravă și eozinofilie cu valoare mediană de 4676 celule/ml, comparativ cu donatori sănătoși cu valoarea mediană a eozinofiliei de 200 celule/ml.

Pe frotiurile examinate am identificat diferite modificări morfologice specifice granulocitelor eozinofile activate din stările caracterizate cu hiper-eozinofilii. Deoarece aceste modificări apar doar la eozinofilele activate, le-am considerat o măsură a activării acestor celule. Am urmărit modificări morfologice legate de nucleu, aspectul citoplasmei și al granulațiilor secundare, specifice.

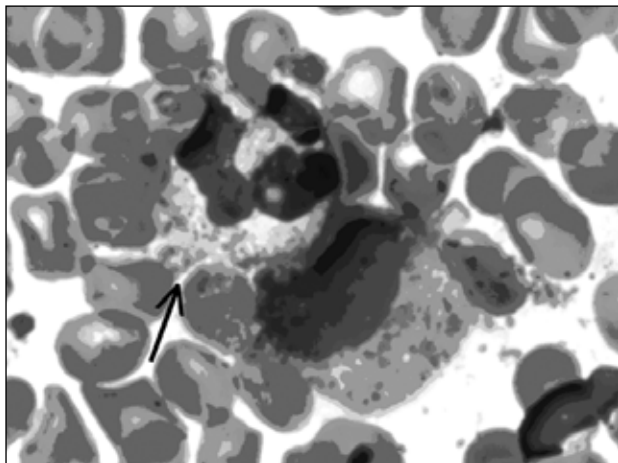
Modificările nucleare au fost constatate la un procent mai mare de jumătate dintre celulele examinate și sunt de două feluri. Prima categorie de modificări nucleare constă în hipersegmentarea acestuia. Se pot observa astfel celule cu nucleul având patru sau cinci lobi nucleari. O a doua clasă de modificări care privește nucleul este reprezentată de lipsa de segmentare a nucleului, care are dimensiuni mai mari, cromatina mai puțin condensată, ocupând o proporție mare a celulei. În acest caz, forma nucleului, este de semilună sau aproape sferică.

Citoplasma eozinofilelor are frecvent un aspect vacuolizat, cu vacuole de dimensiuni variabile și care pot fi de la câteva până la extrem de numeroase, suprapuse, dând un aspect spumos care poate ocupa întreaga citoplasmă. Frecvent se pot observa aceste vacuole care se suprapun peste imaginile nucleului fiind în acest caz și mai ușor de observat.

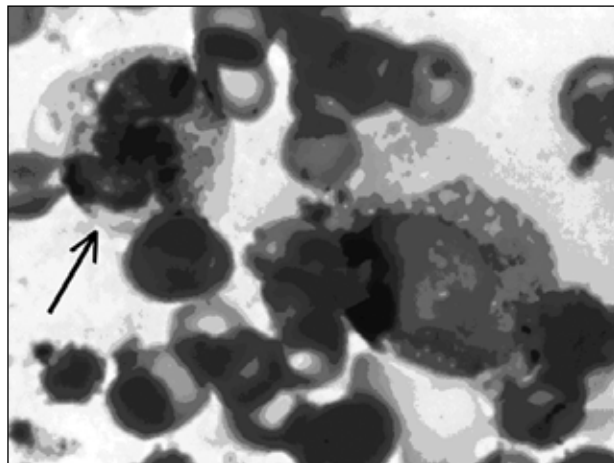
Aspectul cel mai frecvent întâlnit este acela de eozinofile degranulate, în grade variabile. Astfel, se pot întâlni celule cu slabă degranulare, dar și celule cu aproape întregul conținut granular absent, cu citoplasma clară, des vacuolizată. Granulele restante sunt mai mici în dimensiuni decât la celulele pacienților cu eozinofilie normală.

Cel mai des eozinofilele par să aibă dimensiuni mai mari decât ale celor obișnuite.

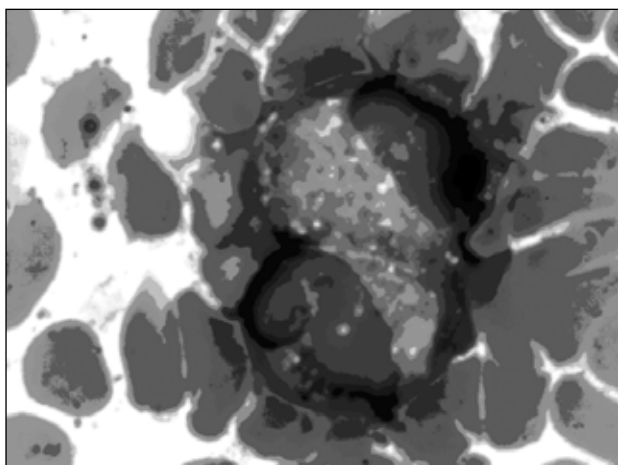
Sunt prezentate și imagini cu granulocite eozinofile din frotiuri de la pacienți cu eozinofilie normală unde nucleul este tipic bilobat, citoplasmă fără vacuolizări, plină de granule secundare, de dimensiuni mai mari.

**Figura 1**

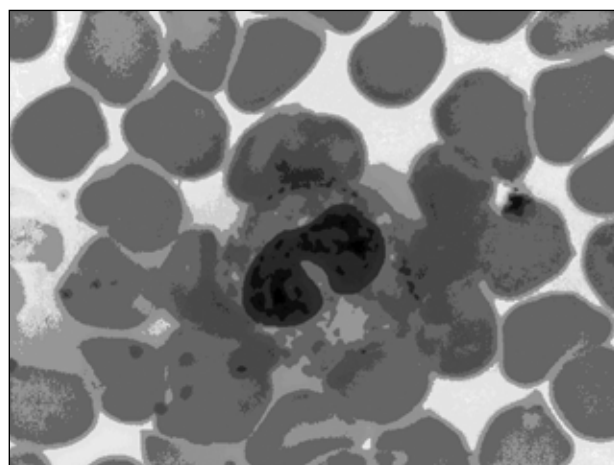
Se observă două granulocite eozinofile, eozinofilul din stânga sus are un nucleu hipersegmentat (cu trei lobi), citoplasmă cu intensă vacuolizare, mai ales perinuclear, cu granule puține și dimensiuni reduse. Lângă acesta se poate observa un alt eozinofil cu nucleu nesegmentat, de mari dimensiuni, citoplasmă cu rare vacuolizări și cu granulații mai numeroase. Colorație Giemsa obiectiv X 100, cu imersie.

**Figura 3**

Eozinofil cu nucleu hipersegmentat, citoplasmă vacuolizată și granule specifice puține (săgeata). Alături, un alt granulocit eozinofil cu nucleu mare, slab segmentat și cu vacuolizare citoplasmatică ce se suprapune peste imaginea nucleului. Colorație Giemsa obiectiv X 100, cu imersie.

**Figura 2**

Două granulocite eozinofile cu citoplasmă vacuolizată, cu conținut scăzut de granule. Cel superior are nucleu nesegmentat, iar cel inferior un nucleu bilobat aproape tipic, de dimensiuni mai mari. Colorație Giemsa obiectiv X 100, cu imersie.

**Figura 4**

Granulocit eozinofil de la subiect cu eozinofilie normală. Nucleu caracteristic bilobat, citoplasmă cu abundente granulații tipice eozinofile. Colorație Giemsa obiectiv X 100, cu imersie.

## DISCUȚII

Ideea larg răspândită astăzi conform căreia eozinofilul este o celulă complet dezvoltată și maturată implicată în protecția gazdelor împotriva paraziților își are rădăcinile în experimentele care au dus la demonstrarea mecanismelor ce induc eozinofilia sistemică.

Se știe că toate mamiferele (mai puțin unele primitive) și chiar unii pești răspund prin eozinofilie la infestarea cu diverși paraziți multicelulari (7).

Pornind de la observațiile lui Eugene Opie din 1904 asupra trichinelozei experimentale, care a descris eozinofilia sangvină și formarea granulocitelor eozinofile, alți autori au repetat experimentele și au obținut rezultate asemănătoare (8).

Aceste observații i-au inspirat pe Basten și Besson, care au realizat pe model animal (șobolan) o serie de experimente cu *Trichinella spiralis* prin care au demonstrat că eozinofilia este dependentă de limfocite și de timus, poate fi reproducută la animalele timentomizate prin transfer de limfocite

de la animale sensibilizate cu larve și este dependentă de un factor difuzabil care este produs de limfocitele timodependente (9,10).

Denumită inițial eozinopoitină de Mahmoud, factor de diferențiere al eozinofilelor de Sanderson care o și caracterizează, demonstrându-se ulterior a fi identică cu interleukina 5 (7).

Plecând de la faptul că răspunsurile imune sunt diferențiate în funcție de patogenii care le declanșează și de la faptul că limfocitele T coordonează în principal aceste răspunsuri imune, Mosmann și Coffman au demonstrat în 1989 că la șoarece există două subseturi funcționale de celule T care se diferențiază prin profilul citokinelor pe care le secretă. Astfel, ambele produc GM-CSF și IL-3, dar Th 1 produce IFN- $\gamma$  și IL-2 fiind asociat cu imunitatea mediată celular, pe când Th 2 secretă IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 și IL-13 fiind asociat cu răspunsul imun umoral (secreție crescută de IgE) și eozinofilie (11).

Pe lângă rolul antiparazitar atribuit eozinofilului, a apărut și teoria că eozinofilul poate să aibă și un rol propatogen (prototip astmul bronșic).

Întâi a fost asocierea granulocitelor eozinofile cu bolile care afectau mai multe sisteme, făcută de Löffler care în 1932 a descris sindromul în care granulocite eozinofile infiltrază plămânii, iar în 1936 endocardita care avea să-i poarte numele. Acestea au fost observațiile care legau granulocite eozinofile de leziuni ale organelor cu patogeneză încă necunoscută. A urmat demonstrarea de către Mc Naught a legăturii de cauzalitate între eozinofile și fenomenul Gordon, deci neurotoxicitatea granulocitelor eozinofile (12). La aceste observații s-au asociat și multiplele leziuni organice (cardiace, nervoase, vasculare, cutanate) care însoțesc pacienții cu sindroame hipereozinofilice.

Multiplele experimente care s-au realizat nu au putut demonstra un rol benefic al eozinofilului în majoritatea parazitozelor, ba chiar au fost identificate leziuni produse de acestea (ex. miocardita în boala Chagas) (13).

Bazele patogeniei acestor leziuni au apărut odată cu demonstrarea rolului citotoxic al proteinelor granulare (14).

Observațiile că eozinofilele din diverse boli caracterizate cu eozinofilie crescută prezintă anumite modificări morfologice au putut fi corelate cu proprietăți fizice, biochimice și imunologice speciale pe care aceste celule le au față de eozinofilele normale. Aceste proprietăți apar în urma unor stimuli care le activează și care sunt interleukinele subsetului Th 2.

S-a constatat că aceste modificări apar și în eozinofiliile tranzitorii de scurtă durată, iar modificările morfologice dispar odată cu normalizarea eozinofiliei (15).

Astfel, vacuolizarea citoplasmei în eozinofiliile tranzitorii a fost descrisă în proporții de la 5% la subiecții normali până la 36% din totalul eozinofilelor la pacienții cu schistosomiază (15). Proporții asemănătoare au fost observate și la pacienții cu cardiomiopatie Löffler (6). Prezența acestor vacuole a fost inițial explicată prin proprietatea eozinofilelor de microendocitoză și pinocitoză (16), ele fiind considerate vezicule care conțin mici particule sau lichid (15).

Ulterior, studiile de microscopie electronică au demonstrat prezența unor corpi lipidici osmiofili care sunt în număr de până la cinci în eozinofilele normale (17). Astfel se consideră că aceste vacuole sunt locurile goale lăsate de corpii lipidici care sunt solubilizați de alcool în timpul procesului de colorare. Alți autori consideră vacuolele un pseudo-artefact pentru că ar fi vorba doar de un procent mai mare de citoplasmă neocupată, pe de o parte din cauza degranulării reale, pe de altă parte din cauza scăderilor dimensiunii granulelor în eozinofilele activate, hipodense (5).

Noi am găsit un procent mai mare de eozinofile vacuolizate la pacienții cu trichineloză, însă heterogenitatea morfologică a eozinofilelor activate poate depinde de tipul de patologie și de durata eozinofiliei (5).

Modificările nucleare găsite de noi au variat de la nuclei nesegmentați, mari, cu cromatina puțin condensată până la hipersegmentare, cu trei, patru sau chiar cinci nucleoli și sunt în concordanță cu observațiile altor autori (6, 18).

Dacă nucleii nesegmentați care sunt o caracteristică a celulelor tinere pot fi explicați prin proporția mare de celule tinere din sânge, ca urmare a stimulării eozinopoiezei în cadrul stimulării imune de tip Th 2, prezența celulelor cu nuclei hipersegmentați pare a fi inexplicabilă. O posibilă explicație ar fi aceea că supraviețuirea eozinofilelor este mult crescută la pacienții cu hipereozinofilie din cauza inhibării apoptozei de către GM-CSF și IL-5 (19) pe care eozinofilele activate le pot secreta și acționează autocrin. Prin urmare, hipersegmentarea nucleară s-ar putea întâlni la celule bătrâne la care apoptoza este inhibată și este o măsură a vârstei eozinofilelor.

Degranularea întâlnită de noi cu grade variabile este descrisă și de alți autori care specifică faptul că uneori celulele sunt degranulate total ceea ce face recunoașterea lor foarte dificilă (15).

Degranularea masivă este acompaniată și de prezența unor granule restante de dimensiuni mult mai mici decât cele obișnuite (5).

Asocierea eozinofilelor degranulate cu unele afectări caracteristice sindroamelor hipereozinofilice a dus la ideea că aceste leziuni sunt cauzate de produși conținuți de eozinofile (6). Acest postulat avea să fie demonstrat ulterior de proprietățile citotoxice ale proteinelor granulare eozinofilice.

O altă corelație interesantă este aceea că în serul pacienților cu eozinofilie crescută există cantități crescute de proteină cationică eozinofilică (ECP) și proteină majoră bazică (MBP), în timp ce conținutul celular al acestor proteine este scăzut. Acest fapt explică și densitatea scăzută a eozinofilelor activate față de cele normale (5).

Acest fapt a fost folosit în practică, nivelurile serice ale acestor proteine fiind o măsură a

severității bolii, de exemplu în astmul bronșic (20). Și noi am demonstrat că severitatea trichinelozei este foarte bine corelată cu aceste niveluri serice și, prin extensie, cu gradul de activare al eozinofilelor (Marinescu, în curs de publicare).

Talia celulelor cu diverse modificări observate de noi în trichineloză este crescută față de cea a eozinofilelor normale. Acest fapt a fost remarcat de unii autori (21,18), dar infirmate de alții (5).

În concluzie, modificările morfologice ale taliei, nucleului, citoplasmei și cele ale granulelor se pot observa la pacienții cu trichineloză severă și valori mari ale eozinofiliei. Ele sunt o oglindă a gradului de activare al eozinofilelor (obiectivată și cu alte metode), eozinofilele activate fiind responsabile de patogenia anumitor leziuni, în cazul de față pentru cele din trichineloză umană.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Spry CJ** – Natural history of eosinophils. In: Smith H, Cook R., editors. Immunopharmacology of eosinophils. London: *Academic Press*; 1993. pp. 1–9
2. **Bryceson ADM** – Eosinophilia in tropical medical practice. *Trans Roy Soc Trop Med & Hyg*, 1980, 74 (suppl): 1-2
3. **Dvorak AM, Ackerman SJ and Weller PF** – Subcellular morphology and biochemistry of eosinophils. In Harris JR (Ed.) *Blood cell biochemistry*. Vol 2. Megakaryocytes, Platelets, Macrophages, and eosinophils. New York, *Plenum Press*, 1991, pp237 – 344
4. **Finkelman FD, Urban JF Jr** – The other side of the coin: the protective role of the TH2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001 May;107(5):772-80
5. **Peters MS, Gleich GJ, Dunnette SL and Fukuda T** – Ultrastructural study of eosinophils from patients with the hypereosinophilic syndrome: A morphological basis of hypodense eosinophils. *Blood* 71: 780-785, 1988
6. **Spry CJ, Tai PC** – Studies on blood eosinophils. II. Patients with Loeffler's cardiomyopathy. *Clin Exp Immunol*. 1976 Jun; 24(3):423-34
7. **Butterworth AE, Thorne KJI** – Eosinophils and parasitic disease. In: Smith H, Cook R., editors. Immunopharmacology of eosinophils. London: *Academic Press*; 1993. pp.119 – 150
8. **Bernard GR** – Experimental Trichinosis in the Golden Hamster. IV. Some Observations on the Leukocytic Response *The Journal of Parasitology*, Vol. 47, No. 5 (Oct., 1961), pp. 721-726
9. **Basten A, Boyer MH, Beeson PB** – Mechanism of eosinophilia. I. Factors affecting the eosinophil response of rats to *Trichinella spiralis*. *J Exp Med*. 1970 Jun 1;131(6):1271-87
10. **Basten A, Beeson PB** – Mechanism of eosinophilia. II. Role of the lymphocyte. *J Exp Med*. 1970 Jun 1;131(6):1288-30
11. **Romagnani S** – Induction of Th1 and Th2 responses: a key – role for the „natural“ immune response? *Immunol. Today*, 1992, 13 (10) : 379 – 80.
12. **Durack DT, Sumi SM and Klebanoff SJ** – Neurotoxicity of human eosinophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 1443-1447, 1979
13. **Molina HA, Kierszenbaum F** – Eosinophil activation in acute and chronic chagasic myocardial lesions and deposition of toxic eosinophil granule proteins on heart myofibers. *J Parasitol* 1989 Feb;75(1):129-33
14. **Gleich GJ, Loegering DA, Maldonado JE** – Identification of a major basic protein in guinea pig eosinophil granules. *J Exp Med*. 1973 Jun 1;137(6):1459-71
15. **Tai PC, Spry CJ** – Studies on blood eosinophils. I. Patients with a transient eosinophilia. *Clin Exp Immunol*. 1976 Jun; 24(3):415-22
16. **Komiyama A, Spicer SS** – Microendocytosis in eosinophilic leukocytes. *J Cell Biol*. 1975 Mar; 64(3):622-35
17. **Weller PF, Dvorak AM** – Arachidonic acid incorporation by cytoplasmic lipid bodies of human eosinophils. *Blood*. 1985 May;65(5):1269-74
18. **Flaum MA, Schooley RT, Fauci AS, Gralnick HR** – A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. I. Hematologic manifestations. *Blood*. 1981 Nov;58(5):1012-20
19. **Begley CG, Lopez AF, Nicola NA, Warren DJ et al** – Purified colony-stimulating factors enhance the survival of human neutrophils and eosinophils *in vitro*: A rapid and sensitive microassay for colony-stimulating factors. *Blood* 68: 162-166, 1986
20. **Sugai T, Sakiyama Y, Matumoto S** – Eosinophil cationic protein in peripheral blood of pediatric patients with allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 1992 Feb;22(2):275-81
21. **Sokol RJ, Hudson G, Brown MJ, Wales J, James NT** – Hypereosinophilic syndrome: case report and morphometric study. *Acta Haematol*. 1988;79(2):107-11

## INSTRUCȚIUNI PENTRU AUTORI

Revista Română de Boli Infecțioase, publicație trimestrială a Societății Naționale Române de Boli Infecțioase, acceptă manuscrise din următoarele categorii:

- Editoriale.
- Referate generale.
- Lucrări originale: cercetare clinică sau de laborator, profilaxia bolilor infecțioase. Articolele vor avea maximum 5000 de cuvinte, iar rezumatele, în limba română și engleză, maximum 200 cuvinte.
- Note privind rezultatele preliminare ale unor cercetări de specialitate.
- Opinii despre articolele care au fost publicate în revistă (maximum 400 cuvinte).
- Recenzii de cărți.

## PREGĂTIREA MANUSCRISULUI

Manuscrisele vor fi trimise în dublu exemplar (format A4, margine liberă de 2,5 cm, litere de mărime 10-12, la două rânduri), format electronic pe dischetă sau CDROM și vor respecta următoarele capitole:

- **Pagina de titlu** – numele autorului (autorilor), titulatura profesională și academică. Dacă manuscrisele au fost prezentate cu ocazia unor congrese, conferințe sau simpozioane, vor fi menționate data și locul desfășurării acestora.
- **Rezumatul** – maximum 200 de cuvinte, redactat în limba română și engleză, structurat în patru paragrafe: obiective, material și metodă, rezultate, concluzii. La finalul rezumatului vor fi menționate trei până la zece cuvinte cheie. Pagina de rezumat va conține și titlul manuscrisului.
- **Referințele** bibliografice vor fi trecute în ordinea citării în text.
- **Tabele și figuri** – în dublu exemplar, pe pagini separate, numerotate în ordinea apariției în text și cu titlul inserat după număr.
- Vă rugăm să evitați folosirea abrevierilor, cu excepția situațiilor în care abrevierea este menționată după termenul in extenso și folosită ulterior în text. Se acceptă abrevierile standard ale unităților de măsură internaționale.
- Sunt de preferat denumirile generice ale medicamentelor; cele comerciale vor fi folosite numai când este cazul.
- **Pentru materialele** care au fost deja publicate va fi menționat dreptul de *copyright*.
- **Materialele pentru publicat** vor fi trimise pe adresa Clinicii de Boli Infecțioase și Tropicale «Dr. Victor Babeș», șos. Mihai Bravu Nr. 281, Sector 3, Cod-30303, București.

## Stimați Colegi,

*Revista Română de Boli Infecțioase, publicație trimestrială a Societății Naționale Române de Boli Infecțioase, are plăcerea de a vă invita să colaborați la publicarea de articole în paginile sale.*

*În cadrul programului pentru educație medicală continuă, publicarea unui articol în paginile Revistei Române de Boli Infecțioase este creditată de Colegiul Medicilor din România cu:*

- 75 credite pentru primul autor.
- 25 credite pentru coautori.

*Revista este disponibilă gratuit pentru membrii Societății Naționale Române de Boli Infecțioase, iar înscrierea se poate face pe baza unui formular pe care îl atașăm prezentei scrisori.*

*Medicii abonați la această publicație sunt creditați cu 2,5 credite CMR.*

*De curând, revista a primit din partea Ministerului Educației și Cercetării – Consiliul Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior – confirmarea că Revista de Boli Infecțioase va fi recomandată Consiliului Național de Atestare a Titlurilor și Diplomelor Universitare și se va afla pe lista revistelor științifice acreditate.*

*Vă trimitem alăturat și instrucțiunile de redactare a materialelor pentru autori.*

**Colegiul de redacție**

## **DOMNULE PREȘEDINTE**

Subsemnatul \_\_\_\_\_

- medic<sup>1</sup> \_\_\_\_\_
- cadru didactic<sup>2</sup> \_\_\_\_\_
- cu titlu științific \_\_\_\_\_

Cu serviciul la \_\_\_\_\_

Adresa: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

solicit să devin<sup>4</sup>

- membru
- membru asociat
- membru corespondent

al Societății Naționale Române de Boli Infecțioase

***Prin prezenta cerere, mă oblig să respect prevederile statutului societății.***

Data

Semnătura,

Domiciliul personal: oraș \_\_\_\_\_

Str. \_\_\_\_\_ Nr. \_\_\_\_\_ , Bl. \_\_\_\_\_

Sc. \_\_\_\_\_ , Etaj \_\_\_\_\_ , Ap. \_\_\_\_\_ , Sector \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

<sup>1</sup> rezident, specialist, primar

<sup>2</sup> preparator, asistent, șef de lucrări, conferențiar, profesor

<sup>3</sup> doctor în boli infecțioase sau specialitate asociată

<sup>4</sup> se marchează cu x în căsuța aleasă



Scrisoarea de înscriere se trimite la adresa Societății Naționale Române de Boli Infecțioase: Str. Ionel Perlea, Nr. 10, Cod 70754, București, sector 1.

Cotizațiile se trimit prin mandat poștal în contul IBAN – RO57RNCB0082044163730001, BCR, Sucursala Unirea, București sau la bancă prin foaie de vărsământ. Cod fiscal – 13742044.

Cotizația anuală pentru medicii specialiști și primari este de 60 RON (600.000 lei) pentru medicii rezidenți 30 RON (300.000 lei).