

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук Лісного Івана Івановича на дисертаційну роботу Дмитрієва Дмитра Валерійовича «Периопераційна аналгезія у дітей в онкохірургії» (клінічне та експериментальне дослідження), подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.02 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

I. Актуальність обраної теми дисертації.

Від вираженого больового синдрому у післяопераційному періоді страждає від 30 до 75% пацієнтів, а адекватність післяопераційної аналгезії за суб'єктивними оцінками пацієнтів не перевищує 50%. Недостатню ефективність післяопераційного знеболювання пов'язують з периферичною і центральною сенситизацією структур ноцицептивної системи. При неадекватному лікуванні больового синдрому розвивається стан гіпералгезії, який супроводжується підвищенням ризику хронізації болю, розвитком толерантності до опіоїдів та підвищенні їх дозування. На жаль у якості знеболюючих засобів найбільш часто продовжують використовувати опіоїдні аналгетики. Недоліки та побічні ефекти цієї групи лікарських препаратів загальновідомі, у зв'язку з чим у клінічну практику була впроваджена та набула широкого використання мультимодальна анестезія та аналгезія (ММА), яка дозволяє знизити негативні наслідки дії наркотичних аналгетиків. Багатьма дослідженнями було показано суттєве пригнічення імунного статусу і підвищення частоти септичних ускладнень у хворих при неадекватному знеболенні, особливо у пацієнтів з групи високого ризику.

На сучасному розвитку науки о болю одним з важливих механізмів розвитку підвищеної больової чутливості вважається вплив реакції запалення з залученням численних прозапальних медіаторів з формуванням в ЦНС вогнищ патологічного збудження та стану гіпералгезії. Сучасні дослідження демонструють можливість участі в зазначених механізмах толл-подібних рецепторів, які відповідають за реалізацію захисних імунних реакцій.

Впровадження в клінічну практику методів епідурального знеболення пацієнтів та регіонарних технік знеболювання дозволило не викликаючи розвитку системних ускладнень, проводити тривалі і травматичні хірургічні і ортопедичні втручання, а також використовувати ці методи для боротьби з післяопераційним болем. Однак, склад лікарських засобів, які використовуються для даного виду ММА і дотепер дискутується. Все це спонукає до пошуку нових технічних рішень. Саме тому дисертаційну роботу Дмитрієва Д.В. можна вважати своєчасною та актуальною.

II. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках НДР «Удосконалення діагностики, лікування і реабілітації хірургічних захворювань у дітей», № 0105U002712 кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

III. Наукова новизна отриманих результатів

На основі отриманих результатів та сучасних наукових знань про розвиток больового синдрому в післяопераційному періоді у дітей, розроблено і впроваджено нову стратегію післяопераційного знеболення у дітей, яка ґрунтується на моніторингу площі гіпералгезії та показників гомеостазу в післяопераційному періоді, що вперше дозволило виявляти початкові прояви недостатнього знеболення та гіпералгезії. Вперше доведено, що методи регіонарного знеболення сприяють появі потужного антифлогогенного ефекту, а саме в карагінановій моделі запалення через активацію ексудації у піддослідних тварин спостерігалось зростання маси ушкоджених кінцівок на 52%, застосування для знеболювання фентанілу та кетаміну не сприяло достовірному зменшенню флогогенної активності і маса кінцівок коливалася в межах 42% та 38% відповідно від показників до введення антифлогогену. Вперше вивчено динаміку вмісту толл-подібних рецепторів-4 в крові онкологічних хворих, які піддавалися

хірургічним втручанням та подальшому знеболенню в постагресивному періоді за допомогою різних схем протибольового анестезіологічного забезпечення. Вперше виявлено вірогідне підвищення середніх значень TLR-4 в крові на 3-й та на 5-й день розвитку гіпералгезії в порівнянні з до операційним рівнем.

Доведено наявність тісного зв'язку між вмістом в крові прооперованих хворих толл-подібних рецепторів - 4 та показниками, що віддзеркалюють ступінь тяжкості операційного та післяопераційного стресу, а також інтенсивності больового синдрому й реакції посттравматичного запалення.

Вперше доведено, що при знеболювання виключно фентанілом знайдено потужну щільність прямого кореляційного зв'язку між максимальним вмістом в крові TLR-4 та максимальним вмістом в крові кортизолу, що віддзеркалює ступінь напруження постагресивних стресорних механізмів та реакції запалення.

Вперше вивчено та дано порівняльну оцінку ознакам активації нейронів спинного мозку під впливом тривалої патологічної імпульсації з вогнища запалення в умовах різних схем анестезіологічного забезпечення в експерименті та доведено що рівень c-Fos-імунореактивних клітин був меншим порівняно як із тваринами з гострим болем, так і анестезованих за допомогою фентанілу.

Вперше вивчено та простежено особливості морфологічних змін шкіри піддослідних тварин та онкологічних хворих в зоні запалення в умовах використання різних схем протибольового анестезіологічного забезпечення і дано порівняльну оцінку значення їх застосування для пришвидшення регресії запального процесу та загоєння операційної рани. Доведено, що при розвитку гіпералгезії спостерігається некроз тканини та розвиток перифокального запалення, застосування фентанілу призводить до посилення синдрому гіпералгезії та збільшення некрозу тканин і перифокального запалення на 60%. Показано, що застосування кетаміну для післяопераційного знеболення зменшує прояви синдрому гіпералгезії, а саме – зменшення зони перифокального запалення майже а 30%.

Вперше проведено дослідження механічного больового порогу у дітей, прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини, в ранньому післяопераційному періоді, та доведено що застосування знеболення опіодами призводить до підвищення мінімального механічного больового порогу у дітей в післяопераційному періоді у 2,4 рази порівняно з групою фентанілу. Вперше доведено, що використання регіональної аналгезії значно зменшують механічний больовий поріг.

Вперше дослідження зони периметра гіпералгезії показало значне зменшення площі зони гіпералгезії в 1,4 рази при використанні методів регіонарної аналгезії, в 1,36 рази при застосуванні ЕА та в 1,22 рази, в порівнянні з використанням фентанілу.

Вперше доведено, що індекс резистентності брижових артерій при ультразвуковому дослідженні в умовах знеболювання фентанілом був більшим від нормального показника в 1,46 рази, а в умовах епідурального знеболювання та ТАР-блоку знаходився на рівні нормальних показників.

Вперше доведено, що на тлі застосування виключно фентанілу під час операційного втручання Rrk становив в 2,2 рази вище, а при застосуванні методів регіонарної аналгезії та в умовах епідурального знеболювання і ТАР-блоку знаходився на рівні нормальних показників.

Отримала подальше наукове обґрунтування концепція значущості тяжкості перебігу посттравматичної запальної реакції для формування патологічно підвищеної больової чутливості. В роботі за допомогою комплексних експериментальних та клінічних досліджень отримано результати, що свідчать про провідну роль існування запальної реакції в перебігу післяопераційного стресу та больового синдрому.

IV. Практичне значення дисертаційної роботи

Розроблено і впроваджено нову стратегію післяопераційного знеболення у дітей з онкопатологією в післяопераційному періоді, яка ґрунтується на

моніторингу площі гіпералгезії та показників гомеостазу в післяопераційному періоді. Нова стратегія застосування аналгетиків дозволила виявляти навіть початкові прояви недостатнього знеболення та гіпералгезії, оцінювати їх, надійно і своєчасно попереджати й усувати деструктивні та дестабілізуючі стресорні ураження, викликані операційною травмою, шляхом використання нозоорієнтованих взаємодіючих періопераційних хірургічних, анестезіологічних та клініко-фармакологічних технологій.

Усе це надає можливість розробити й запровадити більш надійні та досконалі технології анестезіологічного забезпечення хірургічних втручань у пацієнтів з урахуванням не тільки їх клінічного стану, виду та об'єму оперативних втручань, але й індивідуального перебігу післяопераційного періоду залежно від тяжкості запального процесу та больового синдрому.

Впровадження більш надійних та безпечних технологій для післяопераційного знеболення дозволить гарантувати своєчасне і повноцінне попередження та усунення стресових уражень, викликаних операційною травмою, має зменшити імовірність анестезіологічних ускладнень і терміни перебування в лікувальному закладі, сприятиме ранній активації хворих зі швидким поверненням їх до повсякденної активності.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачем особисто сформульовано ідею дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук наукової літератури, визначено мету і завдання дослідження.

Опрацьовано експериментальну модель гіпералгезії на фоні фармакокорекції досліджуваними препаратами. Дисертантом самостійно виконано всі експериментальні дослідження, особисто проведено клінічне обстеження та лікування кожного хворого з детальним аналізом динаміки лікування упродовж перебування хворого у стаціонарі. Автор особисто провів статистичний аналіз результатів дослідження, його узагальнення та зробив

відповідні висновки. Розроблено та впроваджено найбільш безпечну та ефективну стратегію знеболення в післяопераційному періоді у дітей в онкохірургії.

V. Зміст та оформлення дисертації

Дисертація викладена на 351 сторінці комп'ютерного тексту і складається з титульного аркуша, анотації, вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, переліку посилань, який містить 104 найменування кирилицею та 324 найменування латиною. Робота ілюстрована 91 рисунком та 31 таблицями.

VI. Характеристика розділів дисертації

Розділ «Огляд літератури» викладений на 49 сторінках і складається з висвітлення питань механізмів формування болю (епідеміологія післяопераційного болю), патофізіології післяопераційного больового синдрому, надається поняття про периферичну і центральну сенситизацію, системну запальну реакцію організму на біль в післяопераційному періоді. Розглянуто вплив болю на перебіг післяопераційного періоду, природу розвитку стану гіпералгезії, частоту та розвиток хронічного больового синдрому у дітей, сучасну стратегію мультимодальної аналгезії.

У **розділі 2, «Матеріали та методи дослідження хворих»**, наведено характеристика обстежених, включених у дослідження дітей, клінічні дослідження та методи спостереження, критерії включення пацієнтів до дослідження, характеристика використаних методів анестезіологічного забезпечення, методика визначення площі розповсюдження болю та визначення гіпералгезії, методологія оцінки інтенсивності болю, дослідження внутрішньочеревної гемодинаміки та стану кровообігу в органах позачеревного простору, методика вимірювання внутрішньочеревного тиску, обґрунтування імунохімічних методів лабораторної діагностики та морфологічних досліджень у

людини. Також надано опис експериментальних досліджень з оцінкою антифлогогенної та аналгетичної активності, обґрунтування морфологічних досліджень шкіри тварин, c-Fos-імуногістохімії та НАДФ-Н-діафоразної гістохімії. Кількість хворих – 294 осіб, яким згідно стандартних методик та режиму дозування під час планових оперативних втручань проводили індукцію і підтримку наркозу введенням пропофолу або мало потокової анестезії севофлораном за загально прийнятою методикою, та аналгезію в періопераційному періоді фентанілом, кетаміном та різними схемами нейроаксілярної та регіональної анестезії. Дизайн дослідження включає експериментальну та клінічну частину. Експериментальна частина була виконана на щурах. Клінічна частина включала 4 групи пацієнтів.

Першу група – 109 пацієнтів, які знеболенти були поділені на 4 групи: 1 гр. отримувала безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу в дозі 10 мкг/кг/год (середня доза, $13,4 \pm 1,4$ мкг/кг).

Група 2 - 58 пацієнтів, які знеболювались методом постійної епідуральної аналгезії (ЕА) бупівакаїном 0,5% в дозі 0,3-0,4 мкг/кг та безперервною інфузією фентанілу в дозі 5-10 мкг/кг/год.

Група 3 - 62 пацієнтів, які знеболювались методом комбінованої ТАР-блок бупівакаїном 0,375% та безперервною інфузією фентанілу в дозі 5-10 мкг/кг/год.

Група 4 – 65 пацієнтів, знеболювались безперервною внутрішньовенною інфузією фентанілу в дозі 10 мкг/кг/год та безперервною внутрішньовенною інфузією кетаміну в субнаркоотичних дозах 0,1 -0,5 мкг/кг/год.

Розділ 3, Експериментальне обґрунтування мультимодальної аналгезії для лікування гіпералгезії. В даному розділі оцінювали антифлогогенну (АФА) та аналгетичну активності (АА) на моделі розвитку гіпералгезії шляхом введення карагеніну, уніфікованна методика. В якості біохімічних показників стресової реакції, в тому числі і больової, визначали ступінь гіперглікемії

(глюкозооксидазним методом), а також вміст кортикостерону (імуноферментним методом).

По даним експериментального дослідження було доказано, що використання фентанілу з метою знеболення в есперементі при розвитку карагеніного синдрому гіпералгезії, призводить до формування або посилення запалення, що є підтвердженням розвитку синдрому опіодіндукованої гіпералгезії з відповідними морфологічними змінами в шкірі після експериментального моделювання синдрому гіпералгезії. Застосування для періопераційного знеболення регіональної аналгезії, а саме блокади бупівакаїном стегового нерву у тварини, свідчить про відсутність морфологічних ознак розвитку експериментальної гіпералгезії, що може розцінюватись в клінічній практиці в якості методу вибору проведення анестезії. Даний розділ багато ілюстровано фото та малюнками, що підтверджують висновки цього дослідження.

В розділі 4, Морфологічні зміни шкіри та прояви гіпералгезії в залежності від схеми знеболювання пацієнтів, були досліджені зміни гістологічної будови та характер реакцій тканин шкіри в ділянці ран у дітей при застосуванні різних видів знеболення - введення фентанілу, бупівакаїну (епідуральна анестезія та місцеве знеболення) і кетаміну. Морфологічна частина роботи була виконана на хворих дітях. Всі вони поділялись на 4 групи (по 27 дітей у кожній групі).

Перша група складалась із здорових дітей (нормальна шкіра) – контрольна група.

До другої групи увійшли хворі діти, яким проводилась анестезія шляхом введення фентаніла.

До третьої групи увійшли хворі діти, яким був введений бупівакаїн, при цьому дана група розподілялась на 2 підгрупи – епідуральна анестезія бупівакаїном та місцеве введення препарату.

Четверту групу склали діти, яким проводилось хірургічне лікування з використанням анестезії кетаміном.

За результатами проведеного дослідження було показано, що використання методу постійної інфузії високих доз фентанілу (10-20 мкг/кг/добу) з метою знеболення в періопераційному періоді може призводити до опіоїд-індукованої гіпералгезії з відповідними морфологічними змінами в шкірі післяопераційної зони. Застосування для періопераційного знеболення ТАР – блоку бупівакаїном та методу комбінованої спінально-епідуральної аналгезії свідчало про відсутність морфологічних ознак розвитку післяопераційної гіпералгезії. Розділ також ілюстровано чудовими фотографіями гістологічних досліджень.

В розділі 5, Визначення площі зони гіпералгезії навколо післяопераційної рани та зміни показників площі зони гіпералгезії залежно від анестезіологічного забезпечення, було використано розпізнавання форми візуальних об'єктів математичної абстракції у вигляді кривої Безьє з системою інтерактивних ознак, які будувались на основі координат контрольних точок кривої Безьє. При цьому, у випадках складної конфігурації анатомічного або функціонального об'єкту, візуальний образ попередньо сегментували на окремі ділянки контуру, який в свою чергу представляли кривою Безьє.

За результатами проведеного дослідження в цьому розділі було доведено, що високі дози фентанілу асоціювалися зі підвищенням площі зони гіпералгезії післяопераційної рани, що, ймовірно, пов'язано з розвитком центральної гіпералгезії. Використання високих доз фентанілу (2800 - 6200 мкг/добу) для знеболення в ранньому післяопераційному періоді у дітей прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини сприяло розвитку синдрому опіоїд-індукованої гіпералгезії. Застосування субнаркоотичних доз кетаміну незначно зменшувало прояви синдрому гіпералгезії, а застосування методів регіонарної та нейроаксильярної аналгезії значно зменшує прояви даного синдрому про що свідчить зменшення площі зони гіпералгезії післяопераційної рани.

В 6 розділі, Дослідження рівня Толл-подібних рецепторів-4 в плазмі крові хворих залежно від виду знеболювання, було доведено, що використання високих

доз фентанілу асоціювалось із підвищенням площі зони гіпералгезії післяопераційної рани, зменшенням механічного больового порогу в ділянці після операційної рани та підвищенням рівня Толл-подібних рецепторів-4 в плазмі крові на 3-ю та 5-у добу після оперативного втручання, що, ймовірно, пов'язано з розвитком центральної первинної та вторинної гіпералгезії. Використання високих доз фентанілу (2800 - 6200 мкг/добу) для знеболення в ранньому післяопераційному періоді у дітей прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини та поверхневих пухлин ділянок тулуба підтверджує розвиток синдрому опіоїд-індукованої гіпералгезії. Застосування субнаркоотичних доз кетаміну 0,1- 0,5 мг/кг/годину незначно зменшувало прояви синдрому гіпералгезії, але застосування методів регіонарної та нейроаксильної аналгезії значно зменшує прояви даного синдрому про що свідчить зменшення негативних проявів даного синдрому, але використання високих доз фентанілу асоціювалися із підвищенням площі зони гіпералгезії післяопераційної рани, зменшенням механічного больового порогу в ділянці післяопераційної рани та підвищенням рівня Толл-подібних рецепторів-4 в плазмі крові на 3-й та 5-й добі після оперативного втручання, що, ймовірно, пов'язано з розвитком центральної первинної та вторинної гіпералгезії. Використання високих доз фентанілу (2800 - 6200 мкг/добу) для знеболення в ранньому післяопераційному періоді у дітей прооперованих з приводу пухлин черевної порожнини та поверхневих пухлин ділянок тулуба підтверджує розвиток синдрому опіоїд-індукованої гіпералгезії. Застосування субнаркоотичних доз кетаміну 0,1- 0,5 мг/кг/годину незначно зменшує прояви синдрому гіпералгезії, а застосування методів регіонарної та нейроаксильної аналгезії значно зменшує прояви даного синдрому про що свідчить зменшення негативних проявів даного синдрому.

В 7 розділі, Клінічне обґрунтування різних технік знеболення в периопераційному періоді, наведено дослідження показників гемодинаміки та оцінка ефективності знеболювання при різних варіантах анестезіологічного забезпечення, проведена оцінка щільності зв'язку між максимальним вмістом в

крові кортизолу та Толл-подібних рецепторів-4, проведено обговорення результатів дослідження гемодинаміки та результатів оцінки ефективності знеболювання при різних схемах анестезіологічного забезпечення. В даному розділі наводиться обґрунтування на тлі проведеного дослідження ефективності використання методу TAP- block з постійною інфузією місцевого анестетика та безприривної інфузією фентанілу показало, що впливає на різні механізми виникнення болю як на центральному (наркотичні анальгетики), так й периферичному рівні. Проведення TAP block з постійної інфузії місцевого анестетика дозволяє значно знизити потребу в опіоїдах, а їх комбінування може відновити анальгетичний потенціал останніх. Різні механізми дії даних препаратів дозволяють призначати їх у комбінації й в малих дозуваннях з метою недосягнення негативного впливу на показники центральної гемодинаміки.

Доведено, що комплексне вивчення реакцій больової поведінки, показників центральної гемодинаміки за даними УЗД показало, що використання схеми епідуральної аналгезії бупівакаїном 0,3-0,4 мг/кг та TAP block з постійною інфузією місцевого анестетика комбінуванням методу постійної інфузії препаратів (фентаніл в дозі 10 мкг/кг/год) для післяопераційного знеболення призводить до ефективної аналгезії після травматичних операцій. Проведення мультимодальної аналгезії значно зменшує негативні наслідки недостатнього знеболення у дітей, прооперованих з приводу с пухлин черевної порожнини, та покращує показники центральної гемодинаміки, а саме ударний об'єм та об'єм кровообігу за хвилину та мезентеріальній кровотік, також зменшує прояви синдрому інтраабдомінальної гіпертензії.

Висновки чітко сформульовані та відповідають поставленим завданням, впливають з отриманих результатів та узагальнень, які містяться після кожного розділу дисертації, засновані на реально отриманих результатах і в повній мірі відображають зміст роботи і її основні положення, є конкретними, добре документованими і статистично опрацьованими.

Практичні рекомендації наведені аргументовано, є реалістичними та легко можуть бути імплементовані в анестезіологічну практику. Рекомендації можуть бути використані в лікарській практиці обласних, міських та районних лікувально-профілактичних установ.

Автором роботи отримані нові науково обґрунтовані результати, які дозволяють, шляхом вибору оптимального методу аналгезії, підвищити ефективність і безпеку лікування онкохворих дітей. Основні положення і висновки дисертації випливають з отриманих даних.

Наукова новизна і практична цінність отриманих результатів і зроблених з них висновків не викликають ніякого сумніву.

VII. Повнота викладу матеріалу дисертації в опублікованих працях і авторефераті

Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на: VII національному конгресі Асоціації анестезіологів України (Дніпро, 2016), 15th World Congress on Pain (Buenos Aires, Argentina 2014), 7th ESPA European Congress on Pediatric Anesthesia, (Istanbul, 2015), 9 th EFIC European Congress of Pain (Vienna, Austria, 2015), 5 та 6 конгресі дитячих анестезіологів (Івано-Франківськ, 2015, 2016), 2nd International Congress of Moldovan Society for the Study and Management of Pain (Chisinau, 2016), European Pain Federation Krakow Pain School. Translational Pain Research: from lab to clinic. (Krakow, Poland, 2015), симпозиуми «Лікування гострого та хронічного болю в онкології. Служба гострого болю. Acute pain service», (м. Вінниця, м. Київ, м. Харків, м. Чернівці, м. Львів, 2015 р, 2016 р, 2017 р), НПК по анестезіології та ІТ «Autumn meeting in Odessa» (Одеса, 2016), НПК «Актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії» (Запоріжжя, 2015), НПК «Pain Control» (Вінниця, 2015), VIII НПК «Досягнення клінічної фармакології та фармакотерапії на шляхах доказової медицини» (Вінниця, 2015), на 9-му Британсько-Українському симпозиумі анестезіологів (Київ, 2017), 11th International Symposium on Pediatric Pain (Kuala Lumpur, Malaysia, 2017).

За темою дисертації опубліковано 36 праць, із них 30 статті у фахових наукових виданнях, отримано 2 деклараційних патенти України на корисну модель та 1 патент на винахід та 3 тез доповідей у матеріалах з'їздів і конференцій.

Разом з позитивною в цілому оцінкою дисертації до її автора (здобувача Дмитрієва Дмитра Валерійовича) є наступні запитання:

1. Чим пояснить дисертант вибір інструментальних методів, що були використані в ході дослідження?
2. Про що свідчить зниження індексу порогу больовий чутливості навколо післяопераційної рани у пацієнтів різних груп спостереження і чим це можна пояснити?
3. Чому в якості об'єктів для морфологічних досліджень Ви обрали шкіру навколо післяопераційної рани? Чи отримали Ви кардинальні відмінності напрямку змін морфологічних показників в зазначених об'єктах?

Всі зроблені зауваження надані пошукачу у письмовому вигляді, можуть бути дискусійними і не впливають на позитивну оцінку дисертації в цілому.

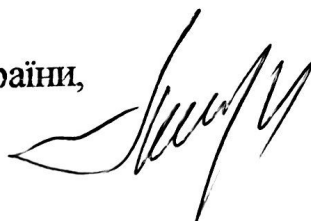
VIII Висновки

Дисертаційна робота Дмитрієва Дмитра Валерійовича «Периопераційна аналгезія у дітей в онкохірургії» (клінічне та експериментальне дослідження), виконана під керівництвом доктора медичних наук професора Кобеляцького Ю.Ю. є закінченим науковим дослідженням у якому отримано нові теоретичні дані та практичні рекомендації щодо вибору методів периопераційного знеболення у дітей при виконанні онкохірургічних втручань, є суттєвим вкладом у безпеку та ефективність анестезіологічного забезпечення в дитячій онкохірургії.

Дисертація є актуальною, її виконано на достатньо високому методичному рівні, повністю відповідає вимогам пунктам 9, 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затверджених Постановами Кабінету Міністрів України №

567 від 24.07.2013 та № 656 від 19.08.2015 року, а її автор, Дмитрієв Дмитро Валерійович, заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора медичних наук зі спеціальності 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія.

Офіційний опонент,
завідувач науково-дослідного відділення
анестезіології та інтенсивної терапії
Національного інституту раку МОЗ України,
доктор медичних наук



І. І. Лісний

Підпис Лісного І.І. Засвідчу,
Вчений секретар Національного інституту
раку Д.І. Дзедіковська Н.С.

