



# Неинвазивная оценка параметров коронарного кровотока во время тестов с физической нагрузкой в популяции здоровых лиц

Загатина А.В., Журавская Н.Т.

Кардиоцентр "Медика", Санкт-Петербург, Россия

## Noninvasive Assessment of Coronary Artery Flow Parameters During Anexercise Test in Healthy Patients

Zagatina A.V., Zhuravskaya N.T.

Cardiology center "Medika", St. Petersburg, Russia

**Цель исследования:** определить нормальные значения неинвазивно определенных величин скоростей коронарного кровотока в покое и на пике тестов с физической нагрузкой для здоровых лиц различного возраста и пола.

**Материал и методы.** 145 пациентам с отсутствием сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета выполнялась стресс-эхокардиография с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре. В состоянии покоя и на пике нагрузки регистрировался коронарный кровоток в средней трети передней межжелудочковой артерии, с помощью доплерографии вычисляли величину коронарного резерва. Группа была разделена на 4 подгруппы по возрастным квартилям. Также проводился анализ распределения величин по полу.

**Результаты.** В покое скорость коронарного кровотока в группе здоровых лиц в срединном сегменте передней межжелудочковой артерии была  $31,9 \pm 8,3$  см/с, скорость на пике нагрузки –  $77,4 \pm 15,3$  см/с, разница скорости на пике и до нагрузки –  $45,3 \pm 13,4$  см/с, значение коронарного резерва –  $2,51 \pm 0,59$ . Не было получено значимого влияния возраста на величины скоростей на пике нагрузки и коронарного резерва. У женщин по сравнению с мужчинами была большая скорость кровотока в коронарной артерии в покое, скорость кровотока на пике нагрузки достоверно не отличалась, определялась меньшая величина коронарного резерва ( $2,32 \pm 0,55$  против  $2,63 \pm 0,58$ ;  $p < 0,02$ ).

**Выводы.** Определены нормальные показатели скоростей коронарного кровотока для здоровых лиц во время физической нагрузки. Данные показатели достоверно не меняются в различных возрастных группах. Женщины имеют меньшие величины коронарного резерва, измеренного с помощью импульсвольного доплера во время тестов с физической нагрузкой.

**Ключевые слова:** стресс-эхокардиография, визуализация коронарных артерий, коронарный резерв, эхокардиография с физической нагрузкой, скорости коронарного кровотока.

\*\*\*

**The aim:** to define 1) coronary artery flow velocity values in healthy group at rest and during exercise tests; 2) differences of these values in the different age and sex groups.

**Materials and methods.** There is a single center study of 145 consecutive healthy patients who underwent a bicycle exercise echocardiography with the analysis of coronary artery flow velocity in left anterior coronary artery (LAD). Coronary flow velocities were measured before and at the peak of exercise at the medium segment of the LAD. In addition, the coronary flow velocity reserve (CFVR) was calculated.

**Results.** The rest velocity in LAD was  $31.9 \pm 8.3$  cm/s, at the peak of exercise  $77.4 \pm 15.3$  cm/s,  $\Delta V$   $45.3 \pm 13.4$  cm/s, and CFVR  $2.51 \pm 0.59$ . There was not a significant difference in the subgroups of the different ages. Women had a lower CFVR in comparison with men ( $2.32 \pm 0.55$  vs  $2.63 \pm 0.58$ ;  $p < 0.02$ ).

**Conclusion.** There are the values of Doppler coronary artery velocity of the healthy subjects for exercise tests. The study does not demonstrate the impact of aging on CFVR. Women have a lower CFVR during exercise tests.

**Key words:** coronary flow reserve, exercise echocardiography, coronary flow velocity, coronary artery visualization, stress echocardiography.

\*\*\*

### Введение

В последние годы визуализация и оценка кровотока в коронарных артериях с помощью дуплексного сканирования, ставшая возможной в связи



с развитием новых технологий, получает все более широкое распространение. Неинвазивное измерение параметров коронарного кровотока используется в настоящее время не только для исследовательских работ, оно также постепенно входит в рутинную практику современных эхокардиографических лабораторий для диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) [1–6]. В то же время до сих пор не определены нормы для значений показателей коронарного кровотока в покое. Наиболее изученным и используемым методом является исследование коронарного резерва в артериях сердца с помощью ультразвука во время тестов с фармакологическими агентами [1–6]. Разработанные методы основаны на измерении пиковых диастолических скоростей в исследуемой артерии сердца в покое и сравнение их со скоростями в этом же участке артерии при введении фармакологического препарата с дальнейшим вычислением отношения этих величин, называемое коронарным резервом. Были также получены данные о влиянии возраста и пола на величину коронарного резерва во время тестов с дипиридамолом [7].

Однако фармакологические пробы могут являться опасными с точки зрения вероятности развития осложнений. Так, развитие серьезных осложнений, включая смерть и инфаркт миокарда, во время тестов с добутамином, аденозином или дипиридамолом может достигать 1 : 500–1000 пациентов, превышая таковые значения для тестов с физической нагрузкой в 5–10 раз [8, 9]. Таким образом, неинвазивное измерение коронарного резерва во время тестов с физической нагрузкой представляется более безопасным и целесообразным. Последние исследования доказали возможность данного измерения и прогностическую ценность значений коронарного резерва, наблюдаемых во время тестов на горизонтальном велоэргометре [10, 11]. Однако на сегодняшний день в международной литературе отсутствуют нормы значений скоростей коронарного кровотока, а также сведения возможного влияния возраста и пола на эти величины во время физической нагрузки для здоровых лиц.

## Цель исследования

Определить нормальные значения величин скоростей коронарного кровотока в покое и на пике тестов с физической нагрузкой для здоровых лиц различного возраста и пола.

## Материал и методы

Из базы пациентов между ноябрем 2011 г. и декабрем 2014 г. были проанализированы данные всех лиц, прошедших стресс-эхокардиографическое исследование с визуализацией передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) до и на пике нагрузки – всего 3237 человек. В исследование включили 145 пациентов, соответствующих следующим критериям отбора:

- 1) хорошая визуализация ПМЖА с записью спектра коронарного кровотока;
- 2) отсутствие диагноза сердечно-сосудистой патологии, включая ИБС, артериальную гипертензию, пороки сердца и т.д.;
- 3) отсутствие сахарного диабета;
- 4) неишемический тест стресс-эхокардиографии.

*Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой.* Всем пациентам выполняли стресс-эхокардиографию по рекомендованным методикам [5] с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре в положении полулежа с левым поворотом на 10–45°. Первая ступень – 50 Вт с дальнейшим увеличением по 25 Вт каждые 2 мин до достижения критериев остановки пробы. Электрокардиограмму в 12 стандартных отведениях регистрировали в течение всей пробы, артериальное давление измеряли на каждой ступени.

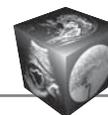
*Стандартная эхокардиографическая оценка.* В исследовании использовали ультразвуковую систему Vivid 7 Dimension (General Electric, USA). До нагрузки и на первых секундах – до 50-й секунды после прекращения нагрузки регистрировались 4 стандартные эхокардиографические позиции: верхушечная четырехкамерная, верхушечная двухкамерная, парастернальная по длинной оси, парастернальная по короткой оси на уровне папиллярных мышц. Визуальная оценка сократимости велась также периодически на всех ступенях

**Для корреспонденции:** Загатина Анжела Валентиновна – 192283 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 8–2, Кардиоцентр “Медика”. Тел.: +7-921-329 70-87, факс: +7-812-366-48-03. E-mail: zag\_angel@yahoo.com

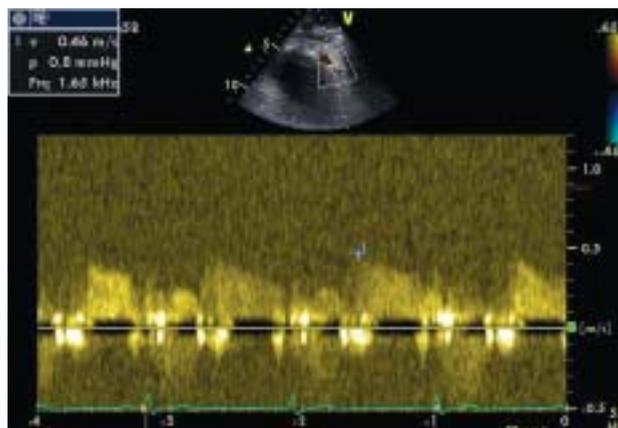
**Загатина Анжела Валентиновна** – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики, главный врач Кардиоцентра “Медика”, Санкт-Петербург; **Журавская Надежда Тимофеевна** – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики Кардиоцентра “Медика”, Санкт-Петербург.

**Contact:** Zagatina Angela Valentinovna – Oleko Dundich str. 8–2, Saint Petersburg 192283, Russian Federation. “Medika” Cardiology center. Phone: +7-921-329-70-87, Fax: +7-812-366-48-03. E-mail: zag\_angel@yahoo.com

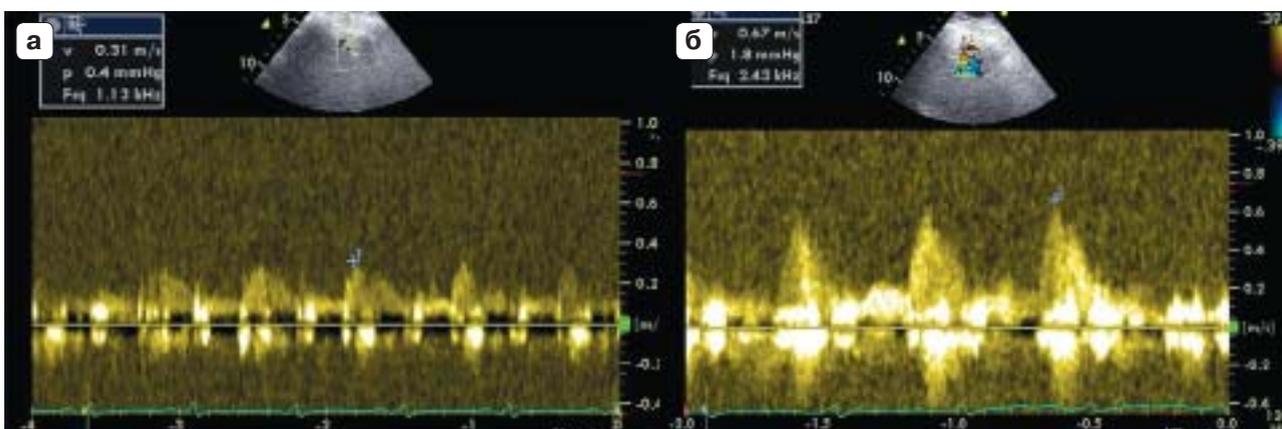
**Zagatina Angela Valentinovna** – cand. of med. sci., doctor of functional diagnostics, the chief of cardiology center “Medika”, St. Petersburg; **Zhuravskaya Nadezhda Timofeevna** – cand. of med. sci., doctor of functional diagnostics of cardiology center “Medika”, St. Petersburg.



**Рис. 1.** УЗ-изображение ПМЖА в режиме цветового доплеровского картирования.



**Рис. 2.** УЗ-изображение ПМЖА в режиме дуплексного сканирования с регистрацией максимальной диастолической скорости по спектру доплеровского сдвига частот.



**Рис. 3.** Измерение скорости коронарного кровотока. а – до нагрузки; б – на пике нагрузки. Расчет коронарного резерва (КР) – частное скорости на пике нагрузки к скорости до нагрузки.  $КР = 67/31 = 2,2$ .

нагрузки. Эти данные сохранялись для дальнейшей оценки. После исследования соответствующие позиции анализировали бок в бок по стандартной методике [5].

**Исследование коронарного резерва.** По умолчанию использовали вкладку “Coronary” с заводскими настройками системы, которые незначительно модифицировали для оптимизации визуализации ПМЖА. В большей степени изменения при дополнительных настройках касались предела Найквиста, который подстраивали в диапазоне от 19 до 40 см/с в зависимости от скоростных показателей в артерии в данный момент. Контрольный объем импульсволнового доплера был равен 2 мм. Визуализацию ПМЖА до нагрузки проводили в режиме цветовой доплерографии в модифицированной парастернальной позиции, которая находилась между стандартной позицией по длинной оси и верхушечной трех-, четырехкамерной позициями. Таким образом, осуществляли поиск

передней межжелудочковой борозды (рис. 1). До нагрузки визуализировали срединную часть ПМЖА в режиме цветовой доплерографии, а затем записывали спектр кровотока в режиме импульсволновой доплерографии (рис. 2).

Регистрацию прироста кровотока проводили на пике нагрузки. Измерения проводили off-line по сохраненным на жестком диске записям. Измеряли максимальную диастолическую скорость, вычисляли разность скоростей на пике нагрузки и до нагрузки, также показатель коронарного резерва, который равнялся частности: делемое – величина диастолической скорости на пике нагрузки, делитель – величина диастолической скорости до нагрузки. Пример расчета на рис. 3.

**Воспроизводимость** анализировали на подгруппе из 50 (34%) пациентов из основной группы подряд по списку по методике, описанной в работах по измерению коронарного резерва при фармакологических тестах [3, 12]. Исследование



**Таблица 1.** Параметры нагрузочной пробы и коронарного кровотока во время нагрузки у лиц разных возрастных групп

Параметры нагрузочного теста	Подгруппа 1 n = 35	Подгруппа 2 n = 38	Подгруппа 3 n = 38	Подгруппа 4 n = 34	p
ЧСС до нагрузки, в 1 мин	80 ± 15	75 ± 13	71 ± 11	77 ± 12	<0,03
Мощность нагрузки, Вт	158 ± 38	158 ± 47	139 ± 38	103 ± 30	<0,0000001
Максимальная ЧСС, в 1 мин	160 ± 12	154 ± 07	148 ± 07	139 ± 09	<0,0000001
Максимальное систолическое АД, мм рт.ст.	189 ± 34	198 ± 19	191 ± 24	176 ± 23	<0,007
Скорость кровотока в ПМЖА до нагрузки, см/с	34,3 ± 9,5	30,0 ± 7,6	30,2 ± 6,3	33,6 ± 9,3	<0,05
Скорость кровотока в ПМЖА на пике нагрузки, см/с	78,6 ± 14,8	73,4 ± 13,3	83,8 ± 16,8	74,3 ± 15,1	Незначимо
ΔV – разница скоростей на пике и до нагрузки, см/с	45,9 ± 11,6	43,6 ± 13,2	50,8 ± 15,4	41,3 ± 12,3	Незначимо
Коронарный резерв в ПМЖА	2,46 ± 0,54	2,56 ± 0,66	2,69 ± 0,61	2,34 ± 0,49	Незначимо

*Примечание.* Здесь и в табл. 2: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия.

воспроизводимости измерения скоростей кровотока проводилось двумя врачами. Первое сопоставление данных было между измерениями одного и того же исследователя. Время между измерениями – более 1 мес. Второе сопоставление – воспроизводимость измерений двух разных исследователей.

Для анализа использовали программное обеспечение Statistica, v. 10.0. Непрерывные величины представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, категориальные величины выражены в процентах. Для множественных сравнений нормально распределенных величин применялся метод ANOVA. Непараметрические данные сравнивали с помощью теста U Манна–Уитни. Для выявления возрастных различий параметров коронарного кровотока группа была разделена на 4 подгруппы методом непараметрической статистики. Корреляцию параметрических данных проводили по методу Пирсона. Воспроизводимость измерения скоростных параметров исследовали с помощью метода Блэнда–Альтмана. Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы считалось значение  $p < 0,05$ .

Работу выполняли в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинской декларации и “Этическим кодексом Российского врача”.

## Результаты

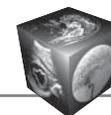
Средний возраст больных в группе был  $48 \pm 12$  лет, в группе преобладали мужчины – 56% (81/64 – соотношение мужчин и женщин). Средняя частота пульса в группе до нагрузки была  $76 \pm 13$  уд/мин, мощность нагрузки –  $141 \pm 44$  Вт, частота сердечных сокращений на пике нагрузки –  $150 \pm 11$  в 1 мин, максимальное систолическое

артериальное давление на пике нагрузки –  $189 \pm 26$  мм рт.ст. В покое скорость коронарного кровотока в данной группе в срединном сегменте ПМЖА была  $31,9 \pm 8,3$  см/с, скорость на пике нагрузки –  $77,4 \pm 15,3$  см/с, разница скорости на пике и до нагрузки –  $45,3 \pm 13,4$  см/с, значение коронарного резерва –  $2,51 \pm 0,59$ . Определялась достоверная корреляция частоты сердечных сокращений в покое со скоростью кровотока в ПМЖА в покое ( $r \approx 0,33$ ;  $p > 0,0005$ ). Отсутствовала корреляция пиковой частоты пульса при максимальной нагрузке и скорости кровотока на пике нагрузки ( $r \approx 0,002$ ;  $p = 0,7$ ).

*Значения параметров нагрузочного теста и параметров коронарного кровотока в зависимости от возраста.* Исследуемая группа была подразделена на 4 подгруппы согласно квартильному распределению по возрасту: 1-я подгруппа – пациенты до 39 лет, 2-я подгруппа – 40–49 лет, 3-я подгруппа – 50–57 лет, 4-я подгруппа – пациенты старше 57 лет. Соотношение параметров нагрузочного теста представлено в табл. 1.

Методом корреляционного анализа не было получено статистически достоверной корреляции значений скоростей кровотока в ПМЖА до и на пике нагрузки, разницы данных скоростей, а также величин коронарного резерва с возрастом ( $r \approx -0,01$ ;  $r \approx -0,04$ ;  $r \approx -0,07$ ;  $r \approx -0,03$  соответственно;  $p > 0,05$ ).

*Значения параметров нагрузочного теста и параметров коронарного кровотока в зависимости от пола.* Женщины по сравнению с мужчинами выполняли меньшую мощность нагрузки, на нагрузке имели меньшую частоту сердечных сокращений и величину артериального давления. При этом скорость кровотока в покое в ПМЖА была большей, а величина коронарного резерва мень-

**Таблица 2.** Параметры нагрузочной пробы и коронарного кровотока во время нагрузки у мужчин и женщин

Параметры нагрузочного теста и коронарного кровотока	Мужчины n = 81	Женщины n = 64	p
ЧСС до нагрузки, в 1 мин	74 ± 14	78 ± 12	0,08
Мощность нагрузки, Вт	170 ± 33	103 ± 23	<0,0000001
Максимальная ЧСС, в 1 мин	153 ± 12	147 ± 10	<0,004
Максимальное систолическое АД, мм рт. ст.	199 ± 25	175 ± 22	<0,0000001
Скорость кровотока в ПМЖА до нагрузки, см/с	30,3 ± 7,4	34,0 ± 9,1	<0,009
Скорость кровотока в ПМЖА на пике нагрузки, см/с	77,0 ± 13,6	78,1 ± 17,6	Незначимо
ΔV – разница скоростей на пике и до нагрузки, см/с	46,7 ± 12,3	43,0 ± 14,8	Незначимо
Коронарный резерв в ПМЖА	2,63 ± 0,58	2,32 ± 0,55	<0,02

**Таблица 3.** Воспроизводимость измерений скоростей кровотока ПМЖА в покое и на пике нагрузки

Параметры коронарного кровотока	Среднее значение, см/с	Коэффициент вариабельности, %
Вариабельность у одного исследователя		
Скорость кровотока в ПМЖА в покое	32,5 ± 8,9	10,1
Скорость кровотока в ПМЖА на пике нагрузки	75,6 ± 15,6	9,3
Вариабельность у двух исследователей		
Скорость кровотока в ПМЖА в покое	32,3 ± 8,4	8,0
Скорость кровотока в ПМЖА на пике нагрузки	74,9 ± 15,8	7,6

шей по отношению к подгруппе мужчин. Параметры теста мужчин и женщин представлены в табл. 2.

Данные воспроизводимости на группе 50 пациентов представлены в табл. 3. Вариабельность измерений была невысокой, коэффициент вариабельности колебался в пределах 8–10%. Успешная визуализация ПМЖА во время тестов с физической нагрузкой была у 81% (доверительный интервал 76–86%) в группе из 230 пациентов.

### Обсуждение

Исследование коронарного кровотока в покое и при фармакологических тестах с помощью ультразвука в современной кардиологии является перспективной неинвазивной методикой в диагностике ИБС. Уже была доказана диагностическая и прогностическая ценность данного сочетания анатомического и функционального тестов при фармакологических тестах [1–5]. В предыдущих исследованиях мы также доказали диагностическую и прогностическую значимость параметров коронарного кровотока для тестов с физической нагрузкой у пациентов с диагностированной или предполагаемой ИБС [10, 11]. Однако сведения, касающиеся неинвазивного измерения параметров кровотока у здоровых лиц во время тестов с физической нагрузкой, в литературе отсутствуют.

В настоящем исследовании впервые получены величины параметров коронарного кровотока, измеренные неинвазивно с помощью трансторакальной эхокардиографии в покое и во время физической нагрузки у здоровых лиц.

Полученные в покое величины диастолических скоростей были сопоставимы с предыдущими измерениями этих параметров вне стресс-тестов. Так, в исследовании А.А. Бощенко и соавт. [13] у здоровых лиц группы из 19 человек был получен сходный диапазон скоростных параметров 22,0–30,0 (в нашем исследовании 23,6–41,2). Небольшое различие средних величин, возможно, обусловлено малым размером выборки в предыдущей работе, также разница в распределении групп по полу могла повлиять на данные значения.

В покое до нагрузки у пациентов возрастной группы до 39 лет определяли более высокие значения скорости коронарного кровотока в ПМЖА, однако не было получено значимого влияния возраста на величины скоростей на пике нагрузки и коронарного резерва. В опубликованных в экспериментальных и клинических исследованиях с введением фармакологических агентов [7, 14] было выявлено снижение коронарного резерва с увеличением возраста при увеличении исходных скоростей коронарного кровотока в покое до введения препарата. Разница данных нашего и вышеуказанного клинического исследования [7], вероятно, связана с различием в популяции включенных пациентов. В настоящей работе были проанализированы параметры только здоровых лиц, тогда как в вышеуказанное исследование включали больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом, что могло значимо повлиять на величины скоростей коронарного кровотока и значения коронарного резерва. Как известно, в более



возрастных группах процент пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом увеличивается, что, как считается, может снижать исследуемые параметры коронарного кровотока. Также разница в полученных данных может быть обусловлена непосредственно различием влияния самого стрессорного агента: ответ на введение лекарственных препаратов может быть неодинаковым в различных возрастных группах, тогда как коронарный резерв при физической нагрузке значимо не изменяется с возрастом. Полученные данные представляют интерес с точки зрения клинического применения. Анализ данных коронарного резерва во время тестов с физической нагрузкой представляется более простым, так как норма для людей различных возрастов совпадает.

В работе были выявлены различия в значениях коронарного резерва у мужчин и женщин. У женщин определялись меньшие значения коронарного резерва. Возможно, это связано с меньшими показателями частоты пульса, мощности нагрузки у женщин. Вероятно, в данном случае для определения нормативных показателей требуется наличие двух различных норм для мужчин и женщин, как это принято и для других эхокардиографических параметров.

## Выводы

1. Впервые полученные скоростные величины коронарного кровотока ультразвуковым методом во время тестов с физической нагрузкой могут быть использованы для разработки нормативных показателей для данного вида тестов у здоровых лиц.

2. Значения коронарного резерва не зависят от возраста.

3. Женщины имеют достоверно меньшие показатели коронарного резерва при физической нагрузке.

## Список литературы / References

1. Lowenstein J., Tiano C., Marquez G. et al. Simultaneous analysis of wall motion and coronary flow reserve of the left anterior descending coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography during dipyridamole stress echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2003; 16: 607–613.
2. Rigo F., Richieri M., Pasanisi E. et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 269–273.
3. Rigo F., Sicari R., Gherardi S. et al. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 79–88.
4. Nemes A., Forster T., Geleijnse M.L. et al. Prognostic role of aortic atherosclerosis and coronary flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* 2008; 131: 45–50.
5. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A. et al. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur. J. Echocardiogr.* 2008; 9: 415–437.
6. Бощенко А.А., Врублевский А.В. Коронарный резерв в диагностике гемодинамически значимых стенозов магистральных коронарных артерий: трансторакальное ультразвуковое исследование. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010; 4: 104–106. Boshchenko A.A., Vrublevskiy A.V. Coronary flow reserve for major coronary artery significant stenosis diagnostics: a transthoracic ultrasound study. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2010; 4: 104–106. (In Russian)
7. Galderisi M., Rigo F., Gherardi S. et al. The impact of aging and atherosclerotic risk factors on transthoracic coronary flow reserve in subjects with normal coronary angiography. *Cardiovasc. Ultrasound.* 2012; 10: 20–26.
8. Cerqueira M.D., Verani M.S., Schwaiger M. et al. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 384–389.
9. Varga A., Garcia M.A., Picano E. International Stress Echo Complication Registry. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 541–543.
10. Zagatina A., Zhuravskaya N. Transthoracic detection of coronary flow in left and right coronary descending arteries during supine bicycle stress echocardiography. *Coron. Artery. Dis.* 2012; 23: 337–347.
11. Загатина А.В., Журавская Н.Т., Крылова Л.Г. Неинвазивная оценка кровотока в левой коронарной артерии во время физической нагрузки. Трехлетний прогноз. Медицинская визуализация. 2015; 2: 45–53. Zagatina A., Zhuravskaya N., Krylova L.G. Noninvasive assessment of LAD coronary flow parameters during exercise test. 3-year prognosis. *Meditsinskaya vizualizatsiya.* 2015; 2: 45–53. (In Russian)
12. Takeuchi M., Miyazaki C., Yoshitani H. et al. Assessment of coronary flow velocity with transthoracic Doppler echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 117–123.
13. Бощенко А.А., Врублевский А.В., Карпов Р.С. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий: методические аспекты, возможности, ограничения. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2008; 6: 61–74. Boshchenko A.A., Vrublevskiy A.V., Karpov R.S. Transthoracic Echocardiography in the Assessment of Main Coronary Arteries: Methodological Aspects, Potentials, and Limitations. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika.* 2008; 6: 61–74. (In Russian)
14. Shipley R.D., Muller-Delp J.M. Aging decreases vasoconstrictor responses of coronary resistance arterioles through endothelium-dependent mechanisms. *Cardiovasc. Res.* 2005; 66: 374–383.