

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Biljana O. Đurić

**ISPITIVANJE UTICAJA PROCESA
STARENJA NA KARDIOVASKULARNI
SISTEM ANALIZOM TALASNIH OBLIKA
ARTERIJSKOG PROTOKA KRVI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2022. godina

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Biljana O. Đurić

**EXAMINATION OF THE AGING PROCESS
INFLUENCE ON THE CARDIOVASCULAR
SYSTEM BY THE ARTERIAL BLOOD FLOW
WAVEFORM ANALYSIS**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2022.

MENTOR doktorske disertacije je prof. dr Dejan Nešić, vanredni profesor na Institutu za medicinsku fiziologiju „Rihard Burijan“, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KOMISIJA ZA OCENU ZAVRŠENE DOKTORSKE DISERTACIJE:

1. Prof. dr Sanja Mazić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Nebojša Radovanović, vanredni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Otto Barak, redovni profesor Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Datum odbrane:

Ova doktorska teza je realizovana u:

Labroratoriji za biomedicinske senzore i modelovanje u hemodinamici, Instituta za biofiziku u medicini Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu., pod rukovodstvom prof. dr Dejana Žikića

Laboratoriji za medicinu sporta i terapiju vežbanjem Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, pod rukovodstvom prof. dr Sanje Mazić

Doktorska teza je realizovana u okviru projekta Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije broj iii 41002 „Akutni koronarni sindrom: istraživanje vulnerabilnosti (plaka, krvi i miokarda), optimalno lečenje i određivanje prognostičkih faktora“ čiji je podrukovodilac prof. dr Sanja Mazić.

Zahvaljujem se mentoru prof. dr Dejanu Nešiću na pomoći i usmeravanju prilikom izrade ove doktorske disertacije.

Takođe, neizmernu zahvalnost upućujem velikom prijatelju prof. dr Dejanu Žikiću, bez čijih ideja, saveta i ogromne pomoći ova disertacija ne bi bila u potpunosti zaokružena.

Veliku zahvalnost izražavam i članovima komisije prof. dr Sanji Mazić, prof. dr Nebojši Radovanoviću i prof. dr Ottu Baraku, koji su svojim sugestijama doprineli unapređenju kvaliteta ove doktorske disertacije.

Ogromnu zahvalnost iskazujem i svim kolegama zaposlenim na Institutu za medicinsku fiziologiju i Institutu za biofiziku u medicini koji su mi nesebično pomagali tokom celog procesa izrade ove teze.

Najiskrenije zahvaljujem prof. dr Nebojši Popoviću i njegovoj supruzi Branki, koji su svoju podršku nesebično pružali iako su hiljadama kilometara bili udaljeni od mene.

Posebnu zahvalnost upućujem svojoj porodici i najbližim prijateljima koju su svakog trenutka pružali nesebičnu podršku i bezrezervno verovali u mene.

ISPITIVANJE UTICAJA PROCESA STARENJA NA KARDIOVASKULARNI SISTEM ANALIZOM TALASNIH OBLIKA ARTERIJSKOG PROTOKA KRVI

Sažetak

Uvod: Starenje predstavlja fiziološki proces koji karakterišu progresivne promene na svim organskim sistemima. Poslednjih decenija broj pripadnika starije populacije sve više raste, te se sve veća pažnja naučne zajednice usmerava ka proučavanju procesa starenja. Jedan od najvećih izazova u izučavanju uticaja procesa starenja na ljudski organizam predstavlja praćenje promena koje se neminovno dešavaju na arterijskim krvnim sudovima. Stoga nučna zajednica, poslednjih godina, ulaže veliki napor u proučavanje i otkrivanje novih metoda i alata kojima bi bilo moguće pratiti promene na arterijskim krvnim sudovima nastale usled procesa starenja.

Cilj našeg istraživanja bilo je ispitivanje uticaja procesa starenja na kardiovaskularni sistem odraslih ispitanika analizom neinvazivno snimljenih talasnih oblika arterijskog protoka krvi, korišćenjem nelinearne analize fluktuacije signala.

Materijal i metode: Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 120 ispitanika, uzrasta od 20 do 70 godina. Nakon tehničke provere ispravnosti izmerenih i snimljenih podataka, u studiju je uključeno 119 ispitanika. Prema polu, svi ispitanici su bili podeljeni na ispitanike muškog (n=59) i ispitanike ženskog pola (n=60). Na osnovu uzrasta, ispitanici su bili podeljeni na osnovu dva kriterijuma: (a) prema uzrastu u kom incidencija pojave kardiovaskularnih oboljenja naglo raste, svi ispitanici su bili podeljeni na mlađe od 50 godina (n=84) i starije od 50 godina (n=35); (b) prema demografskim karakteristikama, svi ispitanici su bili podeljeni na tri uzrasne kategorije: mlađe odrasle uzrasta do 35 godina (n=53), srednjovečne odrasle uzrasta 35 do 55 godina (n=44) i starije odrasle uzrasta preko 55 godina (n=22). Svi ispitanici uključeni u studiju su na osnovu postojanja navike pušenja bili podeljeni na nepušače (n=91) i pušače (n=28). Svim ispitanicima je bio urađen fizikalni pregled po sistemima organa, meren je arterijski krvni pritisak i izmereni su antropometrijski parametri. Na osnovu vrednosti procenta telesnih masti dobijenog antropometrijskim merenjima, svi ispitanici su bili podeljeni na: nedovoljno uhranjene (n=22), fiziološki uhranjene (n=57), prekomerno uhranjene (n=18) i gojazne (n=22). Svakom ispitaniku sniman je, u ležećem položaju, petominutni signal arterijskog protoka krvi u regiji iznad leve zajedničke karotidne arterije, signal protoka krvi u regiji levog kažiprsta i jednokanalni EKG zapis. Po isteku pet minuta snimanja, svaki ispitanik zauzimao je stojeći položaj u kom je snimanje, nakon stabilizacije signala, nastavljano još par minuta. Snimljeni signali su potom analizirani nelinearnom analizom fluktuacije signala, kojom su dobijeni skalarni koeficijenti α_1 i α_2 , čije su vrednosti potom praćene u odnosu na starost ispitanika. Na osnovu pomeraja u vremenskom intervalu između sistole leve komore i trenutka registrovanja talasa arterijskog protoka krvi između stojećeg i ležećeg položaja, određivan je odnos brzina prostiranja pulsog talasa između dva navedena položaja. EKG zapis je bio analiziran korišćenjem spektralne analize varijabilnosti srčane frekvencije, čiji su parametri bili praćeni u odnosu na starost ispitanika.

Rezultati: Utvrđene su statistički značajno niže vrednosti telesne visne i procenta telesnih mišića u populaciji starih u odnosu na mlađe, dok su vrednosti procenta telesnih masti statistički značajno rasle sa starenjem ispitanika oba pola. Sistolni i dijastolni pritisak pokazivali su trend

porasta sa starenjem ispitanika oba pola. Takođe, odnos brzine propagacije pulsni talasa između stojećeg i ležećeg položaja na nivou leve zajedničke karotidne arterije i levog kažiprsta, pokazivao je trend porasta sa starenjem u celokupnoj ispitivanoj populaciji. Parametri varijabilnosti srčane frekvencije pokazivali su sledeći trend promene vrednosti sa starenjem svih ispitanika uključenih u studiju: apsolutne vrednosti varijabilnosti srčane frekvencije niske frekvencije (*low-frequency LF*) pokazivale su linearan trend opadanja sa starenjem kod ispitanika oba pola i u populaciji pušača i nepušača; apsolutne vrednosti varijabilnosti srčane frekvencije visoke frekvencije (*high feugency - HF*) pokazivale su linaerni trend opadanja sa starenjem ispitanika oba pola, ali je u populaciji pušača zabeležen linerni rast vrednosti; odnos *LF/HF* pokazivao je linearni porast vrednosti sa starenjem ispitanika oba pola, dok je u grupi pušača pokazano linearno opadanje vrednosti. Vrednosti skalarnih koeficijenata α_1 i α_2 , kao i njihov odnos α_1/α_2 razlikovali su se statistički značajno između ispitanika starijih i mlađih od 50 godina. Vrednost koeficijenta α_1 opadala je eksponencijalno sa starenjem ispitanika ženskog pola, a linearno kod ispitanika muškog pola. Vrednost koeficijenta α_2 rasla je linearno sa starenjem kod ispitanika oba pola. Odnos skalarnih koeficijenata α_1/α_2 pokazivao je eskponencijalno opadanje vrednosti sa starenjem ispitanika ženskog, a linearno kod ispitanika muškog pola. U populaciji srednjovečnih odraslih ispitanika, navedeni odnos imao je vrednost oko 1, kod mladih odraslih vrednost isključivo veću od 1 a kod starijih odraslih vrednost isključivo manju od 1.

Zaključci: Rezultati doktorske disertacije ukazali su da je proces starenja doveo do: povećanja odnosa brzine propagacije pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju, promene vrednosti parametara varijabilnosti srčane frekvencije i opadanja vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 u populaciji zdravih ispitanika. Među navedenim parametrima najznačajnije promene sa starenjem pokazale su vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata.

Ključne reči: starenje kardiovaskularnog sistema, talasni oblik arterijskog protoka krvi, nelinearna analiza fluktuacije signala, brzina propagacije pulsni talasa, varijabilnost srčane frekvencije

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Fiziološke nauke

UDK broj:

EXAMINATION OF THE AGING PROCESS INFLUENCE ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM BY ANALYSIS OF THE ARTERIAL BLOOD FLOW WAVEFORMS

Abstract

Introduction: Aging is a physiological process characterized by progressive changes in all organ systems, that affects all living organisms. In the last few decades, the elderly population has been growing, so the scientific community is focusing on the investigation of the aging process, all in order to improve the quality of life in elderly. One of the biggest challenges in studying the impact of the aging on the human body represents the monitoring of the changes that inevitably occur in arterial blood vessels. Therefore, the medical community has invested a great deal of effort in studying and discovering new methods and tools that could be used to monitor the changes in arterial blood vessels caused by the aging process.

The aim of our study was to examine the impact of the aging process on the cardiovascular system in adults, by analyzing noninvasively recorded arterial blood flow waveforms, using detrended fluctuation analysis.

Methods: The study included 120 subjects, aged 20 to 70 years. After the technical verification of the measured and recorded data, 119 subjects were included in the study. According to gender, subjects were divided into male (n=59) and female group (n=60). According to their age, the subjects were divided using two criteria: (a) according to the age at which the incidence of cardiovascular diseases increases rapidly, subjects were divided into the group younger than 50 years (n=84) and older than 50 years (n= 35); (b) according to demographic characteristics, all subjects were divided into three age groups: young adults aged up to 35 years (n=53), middle-aged adults aged 35 to 55 years (n=44) and elderly aged over 55 years (n =22). Based on the smoking habit, subjects included in this study were divided into non-smokers (n=91) and smokers (n=28). All subjects underwent a physical examination and arterial blood pressure and antropometric parameters were measured. Based on the percentage of body fat, all subjects were divided into: underweighted (n=22), physiologically weighted (n=57), overweighted (n=18) and obese (n=22). Arterial blood flow waveform was then recorded for each subject, in a supine position during five minutes, over the left common carotid artery, and the left index finger, followed by single-channel ECG recording. After five minutes, each subject took a standing position in which recording continued for a few more minutes, after achieving signal stabilization. The recorded signals were then analyzed using detrended fluctuation analysis, with obtaining the values of the scalar coefficients α_1 and α_2 , which were then monitored in relation to the subject's age. Based on the shift in the time interval between left ventricular systole and the moment of arterial blood flow waveform registration, in standing and lying position, the ratio of pulse wave velocity was determined. The recorded ECG was analyzed using spectral analysis of heart rate variability, and all parameters were monitored in relation to the subject's age.

Results: Lower values of body weight and body muscle percentage were found in the elderly population compared to younger ones, while the body fat percentage increased significantly with the aging in both, males and females. Systolic and diastolic blood pressure showed an increasing trend with the age in all subjects. Also, the ratio of pulse wave velocity over the left common

carotid artery and the left index finger, showed an increasing trend with the aging of the subjects. Heart rate variability parameters showed the following trend of changing values with aging: absolute low frequency heart rate variability (LF) values showed a linear decreasing trend with aging in subjects of both genders and in the population of smokers and non-smokers; absolute high frequency heart rate variability (HF) values showed a linear decreasing trend with aging in both genders, but a linear increase in the smoking population; the LF/HF ratio showed a linear increase in value with aging in both genders, while a linear decrease was observed in the smoker group. The values of the scalar coefficients α_1 and α_2 , as well as their ratio α_1/α_2 , were significantly different between the subjects older and younger than 50 years. The value of the coefficient α_1 decreased exponentially with the aging of female subjects, and linearly in male subjects. The value of the α_2 coefficient increased linearly with aging in subjects of both genders. The ratio of scalar coefficients α_1/α_2 showed an exponential decrease with aging in female subjects, and linearly in male subjects. In the population of middle-aged adults, this ratio had a value around 1, in young adults the value was exclusively higher than 1 and in older adults the value was exclusively lower than 1. Participation in sports activities was a predictor of favorable values of scalar coefficient ratio.

Conclusions: The results of the doctoral dissertation indicated that the aging led to an increase in the ratio of pulse wave propagation velocity in standing and lying position, changes in the values of heart rate variability parameters and a decrease in the ratio of scalar coefficients α_1/α_2 in the population of healthy subjects. Among the mentioned parameters, the most significant changes with aging showed the values of the scalar coefficient ratio.

Key words: aging of the cardiovascular system, arterial blood flow waveform, detrended fluctuation analysis, pulse wave velocity, heart rate variability

Research area: Medicine

Research field: Physiological sciences

UDK number:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Definicija starenja	1
1.2 Socioepidemiološki značaj starenja	1
1.3 Teorije biološkog starenja	2
1.3.1 Organske teorije starenja	2
1.3.2. Fiziološke teorije starenja	3
1.3.3. Genomske teorije starenja	5
1.3.4 Starenje kardiovaskularnog sistema	6
1.3.5 Biološka osnova procesa vaskularnog starenja	7
1.4 Ateroskleroza	9
1.4.1 Definicija ateroskleroze	9
1.4.2 Epidemiologija ateroskleroze	9
1.4.3 Faktori rizika za razvoj ateroskleroze.....	10
1.4.4 Etiologija i mehanizam nastanka aterosklerotskog plaka.....	12
1.5 Vaskularno starenje i protok krvi kroz arterijske krvne sudove.....	14
1.6 Dijagnostičke metode za detekciju promena i oštećenja arterijskih krvnih sudova nastalih tokom starenja	16
1.7 Fotopletizmografija i fotopletizmografski uređaji u medicinskoj dijagnostici	17
1.8. Markeri vaskularnog starenja koji se mogu detektovati metodom fotopletizmografije.....	19
1.8.1 Brzina propagacije pulsno talasa	20
1.9 Nelinearna analiza fluktuacije signala.....	21
1.10 Varijabilnost srčane frekvencije.....	22
2. PREDMET I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	25
3. ISPITANICI I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA	26
3.1 Ispitanici	26
3.2 Dizajn fotopletizmografskog senzora za kontinuirano i neinvazivno merenje arterijskog talasnog oblika protoka krvi.....	27
3.2.1 Patentirana verzija fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi	27
3.2.2 Razvoj unapređenog dizajna fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi	27
3.3 Priprema ispitanika za snimanje signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi pogodnog za matematičku analizu	33

3.3.1 Fizikalni pregled ispitanika	34
3.3.2 Antropometrijska merenja	34
3.4 Neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi	35
3.5 Prikupljanje i čuvanje snimljenih signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi i EKG signala.....	35
3.6 Obrada rezultata merenja	35
3.6.1 Priprema signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi za nelinearnu analizu fluktuacija signala.....	35
3.6.2 Analiza snimljenih signala arterijskih talasnih oblika protoka krvi	37
3.6.3 Izračunavanje odnosa brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju	38
3.7. Analiza EKG signala.....	39
3.8 Statistička analiza dobijenih podataka	41
4.REZULTATI.....	43
4.1 Grupe ispitanika	43
4.2 Testiranje unapredene verzije fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi.....	45
4.3 Demografske karakteristike i antropometrijski parametri ispitanika	48
4.3.1 Demografske karakteristike i vrednosti antropometrijskih parametara prema polu ispitanika.....	48
4.3.2 Vrednosti antropometrijskih parametara prema polu i starosnim kategorijama ispitanika.....	49
4.3.3 Vrednosti antropometrijskih parametara prema polu i postojanju navike konzumiranja duvanskih proizvoda.....	56
4.3.4 Vrednosti antropometrijskih parametara prema polu i učešću u sportskim aktivnostima	57
4.4 Parametri praćenja procesa vaskularnog starenja.....	59
4.4.1 Promene vrednosti sistolnog krvnog pritiska sa starenjem ispitanika.....	60
4.4.2 Promene vrednosti dijastolnog krvnog pritiska sa starenjem ispitanika.....	61
4.4.3 Promene vrednosti skalarnih koeficijenata sa starenjem ispitanika	62
4.4.4 Promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsni talasa između stojećeg i ležećeg položaja sa starenjem ispitanika	65
4.4.5 Promene parametara varijabilnosti srčane frekvencije sa starenjem ispitanika	68
4.5 Parametri praćenja vaskularnog starenja prema rizikofaktorima	71
4.5.1 Skalarni koeficijenti α_1 i α_2	71

4.5.2 Odnos brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji.....	77
4.5.3 Odnos brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levom kažiprstu.....	79
4.5.4 Parametri varijabilnosti srčane frekvencije	81
4.6 Prediktori vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2	87
5. DISKUSIJA	91
6. ZAKLJUČCI.....	105
7. LITERATURA	108

*"Svi žele da dočekaju starost,
a kada je jednom dočekaju ljute se na nju"
Marko Tulije Ciceron*

1. UVOD

1.1 Definicija starenja

Starenje predstavlja fiziološki proces koji karakterišu progresivne promene na svim sistemima organa i kroz koji prolaze svi živi organizmi. Tokom godina, organizam prolazi kroz strukturne i funkcionalne promene, koje posledično vode nastanku poremećaja fizioloških procesa u organskim sistemima i kao krajnju posledicu imaju smrtni ishod (Rattan, 2015).

Opstanak živih sistema uslovljen je nizom složenih fizioloških i biohemijskih procesa koji omogućavaju održavanje funkcije sistema ograna i reparaciju oštećenja koji nastaju tokom starenja organizma. Adekvatna usklađenost fizioloških i biohemijskih procesa omogućava postojanje homeostaze, odnosno održavanje optimalnih i relativno stalnih uslova u unutrašnjoj sredini organizma, uprkos promenama koje se dešavaju u spoljašnjoj sredini. Održavanje homeostaze esencijalno je za optimalno funkcionisanje i preživljavanje organizma kao celine (Passarino, 2016; De Rango, 2016; Montesanto, 2016).

Preživljavanje i adekvatno funkcionisanje organizma prvenstveno zavise od ravnoteže koja postoji između nastanka oštećenja na molekularnom i celularnom nivou, sa jedne strane i mehanizama reparacije navedenih oštećenja, sa druge strane (Hayflick, 2007; Wensink, 2013). Starenje, bolesti povezane sa starenjem i smrtni ishod posledica su progresivnog smanjenja funkcije procesa reparacije i remodelacije, čime nastala oštećenja ostaju neotklonjena, dovodeći do poremećaja različitih organskih sistema (Rattan, 2015).

Među mnogobrojnim procesima reparacije, koji u najvećoj meri omogućavaju produženje životnog veka organizma i koji usporavaju proces starenja, ističu se: reparacija jedarne i mitohondrijske DNK, reparacija oštećenja na ribozomskoj RNK i sintetisanim proteinima, uklanjanje produkata oksidativnog stresa, uklanjanje oštećenja na ćelijskim membranama i organelama, adaptacija imunskog sistema i procesi zarastanja rana i regeneracije tkiva. Pojava strukturnih ili funkcionalnih poremećaja u okviru bilo kog od navedenih procesa reparacije, narušice homeostazu, ubrzati proces starenja i pojavu smrtnog ishoda (Hayflick, 2007; Rattan, 2015).

1.2 Socioepidemiološki značaj starenja

Izučavanje procesa starenja stanovništva, sa demografskog, zdravstveno - medicinskog i ekonomskog aspekta, predstavlja relativno nov pravac sa istorijske tačke gledišta. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), 1950. godine nije postojala država koja je imala više od 11% stanovništva starijeg od 60 godina (Rudnicka *et al.*, 2020). Tokom 2015. godine udeo stanovnika starijih od 60 godina iznosio je 12% na svetskom nivou. Prema predikcijama SZO, do 2050. godine, udeo svetske populacije starije od 60 godina će se skoro

udvostručiti i dostići 22%, pri čemu će broj ljudi starijih od 60 godina biti veći od broja adolescenata (World Health Organisation, 2021).

Prema podacima Republičkog zavoda za statistiku, udeo osoba starijih od 65 godina u ukupnoj populaciji stanovništva Republike Srbije raste iz godine u godinu. Podaci iz 2020. godine ukazuju da je udeo stanovnika starijih od 65 godina u ukupnoj populaciji iznosio 21,1 %, dok je udeo mlađih od 15 godina bio samo 14,3% (Republički zavod za statistiku, Srbija, 2021.).

Starenje svetske populacije predstavlja jedan od najvažnijih medicinskih i socijalno-demografskih problema širom sveta. Trenutno su Japan, Finska i Italija zemlje sa najstarijim stanovništvom. Prema podacima Organizacije za ekonomsku saradnju i razvoj (*Organization for Economic Co-operation and Development - OECD*) Grčka, Koreja, Poljska, Portugalija, Slovenija i Španija su klasifikovane kao zemlje u kojima se broj stanovnika starijih od 60 godina najbrže uvećava (OECD, 2020).

Ukoliko starenje posmatramo iz ugla održivosti kvaliteta života pojedinca, Svetska zdravstvena organizacija zdravo starenje definiše kao proces razvoja i održavanja funkcionalne sposobnosti koja omogućava fizičko i psihološko blagostanje u starijem životnom dobu (Rudnicka *et al.*, 2020). Koncept starenja stanovništva i naučno - istraživački pristup temi starenja, fiziološkim i biohemijskim mehanizmima koji objašnjavaju proces starenja, dugovečnosti ljudske populacije i bolestima povezanim sa procesom starenja aktuelni su od sredine prošlog veka (Gavrilov, 2015, Rudnicka *et al.*, 2020). U navedenom periodu došlo je brzog razvoja epidemiologije starenja u okviru koje su deskriptivno okarakterisane bolesti i stanja koje se javljaju u populaciji starijoj od 60 godina. Zdravlje starije populacije najčešće narušava postojanje nekog od sledećih hroničnih oboljenja: artritis, hipertenzija, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, česti padovi, povrede i opšte slabosti. Sa starenjem, takođe dolazi i do ubrzanog opadanja kognitivnih funkcija i procena je da oko 30% osoba starijih od 85 godina pati od neke vrste demencije. Navedene hronične bolesti, gerijatrijska stanja i opadanje psihosocijalnih funkcija i ekonomskog statusa, predstavljaju glavne uzročnike smanjenja kvaliteta života u populaciji starijih od 60 godina (Van Leeuwen *et al.*, 2020).

Povećanje zastupljenosti stanovništva starijeg od 60 godina, opterećenog navedenim komorbiditetima predstavlja jedan od glavnih činilaca koji otežavaju funkcionisanje zdravstvenih sistema zemalja koje imaju visok udeo starih lica u svojoj populaciji (Van Leeuwen *et al.*, 2020).

1.3 Teorije biološkog starenja

Teorije biološkog starenja možemo podeliti u tri grupe.

1.3.1 Organske teorije starenja

Prvu grupu obuhvataju organske teorije starenja. One se zasnivaju na hipotezi da sa porastom broja godina pojedinca dolazi do smanjenja funkcije organskih sistema. Sistemi organa, čije promene u funkciji tokom godina čine osnovu procesa biološkog starenja su: centralni nervni, neuroendokrini sistem i imunski sistem (Rejeski and Fanning, 2019).

1.3.1.1 Imunološka teorija starenja

Navedena teorija se zasniva na dva glavna postulata.

Prvo, da sa porastom broja godina dolazi do smanjenja sposobnosti imunskog sistema da kvantitativno i kvalitativno proizvodi antitela. Datim opadanjem funkcije naročito je ugrožen imunski odgovor zavisan od funkcije timusa.

Drugi postulat ove teorije počiva na hipotezi da sa opadanjem funkcije imunskog sistema dolazi do povećanja autoimunskog odgovora, pojačanom reakcijom imunskog sistema protiv sopstvenih antigena, što vodi većoj incidenciji pojave autoimunih oboljenja.

Glavna genetska kontrola imunskog sistema dešava se na nivou glavnog kompleksa histokompatibilnosti (*main histocompatibility complex - MHC*), pa je postavljena hipoteza da *MHC* može biti jedan od genskih sistema koji kontrolišu starenje (Klusmann *et al.*, 2021). Geni koji regulišu superoksid dismutazu (SOD), oksidaze mešovite funkcije i nivo cikličnih nukleotida nalaze se na istom hromozomu kao i *MHC*. SOD i oksidaze mešovite funkcije štite od oštećenja izazvanih slobodnim radikalima koja mogu izazvati promene koje se javljaju tokom procesa starenja, dok su ciklični nukleotidi uključeni u ćelijsku diferencijaciju i proliferaciju. Imunski odgovor dostiže vrhunac svoje aktivnosti u adolescentskom dobu, a zatim pokazuje trend opadanja i u starosti iznosi svega oko 5% do 10% prvobitne aktivnosti. Smanjenjem efikasnosti imunskog sistema tokom godina, opada i sposobnost organizma da se izbori sa štetnim efektima mikroorganizama ili oportunističkih. Sa druge strane, pojačan autoimuni odgovor dovodi do povećanja učestalosti hroničnih autoimunih bolesti koje su karakteristično povezane sa starenjem. Navedena dešavanja smanjuju sveukupnu otpornost organizma na patofiziološke procese (Rejeski and Fanning, 2019).

1.3.1.2 Neuroendokrini teorija starenja

Pobornici neuroendokrine teorije starenja tvrde da opadanje funkcije neuroendokrinog sistema ima veoma važnu ulogu u regulaciji promena koje su posledice starenja. Primećeno je da sa godinama dolazi do gubitka ćelija u okviru centralnog nervnog i endokrinog sistema, što ugrožava funkcionisanje hipotalamusa, motornu funkciju, proces spavanja i kognitivne funkcije pojedinca. Uočena je takođe i smanjena aktivnost neurona u *nc. locus ceruleus* i *supstatntia nigra*. Kako se svaki sistem organa nalazi pod uticajem neuroendokrinog sistema, bilo koji poremećaj njegove funkcije rezultira brojnim sistemskim promenama (Klusmann *et al.*, 2021).

1.3.2. Fiziološke teorije starenja

1.3.2.1 Teorija slobodnih radikala

Slobodni radikali predstavljaju atome ili molekule koji poseduju neuparen (slobodan) elektron. Takođe, oni predstavljaju veoma reaktivne molekule i u reakciji slobodnog radikala sa stabilnim molekulom dolazi do nastanka novih slobodnih radikala. Takvi događaji često dovode do lančanih reakcija u kojima jedan slobodni radikal pokreće proces kojim ugrožava mnogo stabilnih molekula. Oksidacija polinezasićenih masnih kiselina, koja se dešava u fosfolipidima

bioloških membrana, predstavlja jedan od tipičnih primera lančane reakcije posredovane slobodnim radikalima (Rattan, 2015).

Reakcije u kojima nastaju slobodni radikali dešavaju se prilikom izlaganje ćelija i njihovih organela jonizujućem zračenju ili pri čemu na molekularnom nivou dolazi do redukcije molekula kiseonika i na stanka kiseoničnih slobodnih radikala (Rejeski and Fanning, 2019).

Budući da su slobodni radikali veoma reaktivni, sve ćelije organizma su podložne oštećenjima izazvanim njihovom aktivnošću. Oštećenja ćelija koja nastaju pri lančanim reakcijama posredovanim slobodnim radikalima obuhvataju: (a) kumulativne oksidativne promene kolagenih vlakana, elastina i DNK, (b) razlaganje mukopolisaharida oksidativnim reakcijama, (c) akumulaciju metabolički inertnih supstanci, (d) promene u strukturi membrana mitohondrija i lizozoma, i (e) fibrozne promene u zidu arteriola i kapilara, kao i sekundarne povrede krvnih sudova produktima nastalim tokom reakcija oksidativnog stresa (Hägg and Jylhävä, 2021).

Oštećenja koja nastaju u reakcijama posredovanim slobodnim radikalima mogu biti prevenirana protektivnim dejstvom antioksidanasa kao što su: α - tokoferol, glutation peroksidaza koja sadrži selen, superoksid dismutaze i mehanizmi reparacije DNK (Rejeski and Fanning, 2019).

1.3.2.2 Teorija unakrsnog povezivanja

Teorija unakrsnog povezivanja ističe značaj koji u procesu starenja imaju molekularne promene u gradivnim elementima ekstracelularnog matriksa ali i molekula koji sadrže genetski materijal, poput DNK i RNK molekula.

Prema ovoj teoriji, promene na molekulima nastaju usled formiranja kovalentnih ili vodoničnih veza između dva ili više makromolekula. Navedene veze, iako reverzibilne akumuliraju se tokom vremena, povećavajući molekularnu agregaciju, rezultujući stvaranjem inertnih ili nefunkcionalnih molekula, otpornih na kataboličke procese. Na navedeni način može doći do oštećenja molekula DNK, što vodi pojavi mutacija ili smrti ćelije. Nefunkcionalnost intracelularnih molekula može takođe ugroziti unutarćelijski transport, ugrožavajući na taj način signalnu ulogu ćelije (neurotransmisija, sekrecija).

Sa druge strane unakrsno povezivanje makromolekula poput kolagenih vlakana dovodi do smanjenja rastvorljivosti, elastičnosti i propustljivosti ekstracelularnog matriksa. Posledično se povećava viskoznost ekstracelularnog matriksa, čime se ometa protok hranljivih materija i metaboličkih produkata u ćeliju i van nje. Zagovornici teorije veruju da upravo unakrsno povezivanje makromolekula, predstavlja prvi molekularni događaj koji dovodi do većine strukturnih promena povezanih sa starenjem (Klusmann *et al.*, 2021).

1.3.3. Genomske teorije starenja

1.3.3.1 Teorija somatskih mutacija

Glavni koncept navedene teorije počiva na pretpostavci da akumulacija dovoljnog broja mutacija u somatskim ćelijama može dovesti do poremećaja fizioloških funkcija i usloviti pojavu promena karakterističnih za starenje. Da bi mutacione promene somatskih ćelija bile osnovni uzrok organskih promena uslovljenih procesom starenja, moraju se javljati nasumično tokom vremena i lokacijski (Lodato and Walsh, 2019).

1.3.3.2 Teorija greške

Uočeno je da u okviru molekula DNK postoje ponavljane sekvence za koje se pretpostavlja da predstavljaju: (a) rezervu informacija značajnih za evolutivne promene jedinke, (b) sekvence koje povećavaju gensku ekspresiju funkcionalnih sekvenci pored kojih se nalaze ili (c) mehanizam za zaštitu vitalnih informacija od slučajnih grešaka koje se mogu javiti u funkcionalnim sekvencama DNK.

Pojava grešaka u funkcionalnim sekvencama DNK molekula dovela bi do sinteze disfunkcionalnih proteina usled neadekvatne ugradnje i povezivanja aminokiselina u peptidnim lancima, čime bi se mogao ubrzati proces starenja. Greške koje bi nastale u molekulima enzima predstavljale bi potencijalni izvori značajnih oštećenja. Pogrešno sintetisan enzim mogao bi da proizvede kaskadu neispravnih molekula sa dalekosežnim nepovoljnim efektima po funkcionisanje organskih sistema (Rejeski and Fanning, 2019).

1.3.3.3 Teorija programiranog starenja

Prema postulatima ove teorije, starenje nastaje kao posledica niza događaja "upisanih" u genom molekula DNK. Iz ugla posmatranja savremene fizike, genetski materijal i programirani procesi u kojima on učestvuje, kao jedan zatvoren sistem, pokazuju tendenciju ka nastupanju stanja maksimalne entropije u kojoj se ništa više ne dešava. Tačnije, uređeni zatvoreni sistemi imaju tendenciju da se kreću ka većem neredu, haosu. Tako bi prvobitno dobro organizovan genetski program, povećanjem entropije, postao podložan pojavi poremećaja, uslovljavajući promene na organskim sistemima karakteristične za proces starenja (Klusmann *et al.*, 2021).

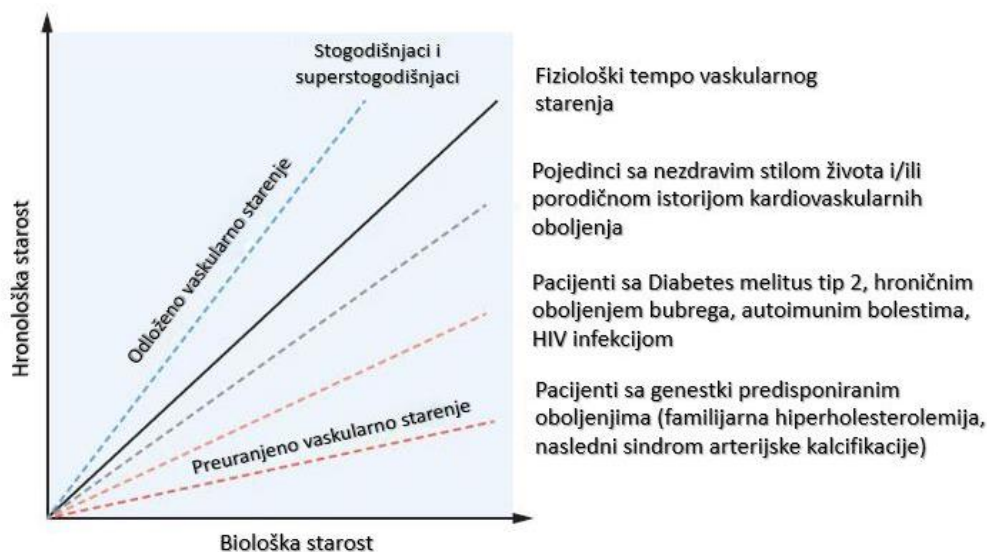
1.3.4 Starenje kardiovaskularnog sistema

Proces starenja takođe, dovodi do neizbežnih promena na kardiovaskularnom sistemu. Morfološke i funkcionalne promene koje nastaju tokom starenja predstavljaju jedan od glavnih uzroka razvoja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja. Proces vaskularnog starenja obuhvata degenerativne promene arterijskih krvnih sudova, koje narušavaju fiziološku funkciju kardiovaskularnog sistema, dovodeći do organskih oštećenja, pre svega u srcu, mozgu i bubrezima. Posledice degenerativnih promena arterijskih krvnih sudova najčešće se uočavaju tokom pete i šeste decenije života u opštoj populaciji. Međutim, postoje velike individualne razlike u njihovom javljanju u zavisnosti od stila života koji pojedinac vodi (fizička aktivnost, prisustvo stresa, način ishrane, udruženi komorbiditeti) (Hamczyk *et al.*, 2020).

Dva suprotna kraja procesa vaskularnog starenja predstavljaju sa jedne strane, pojedinci kod kojih vaskularno starenje nastupa dosta rano tokom života i uslovljava ranu pojavu kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja (tokom pete decenije života). Sa druge strane, pojedince starosti preko 100 godina, karakteriše kasnija pojava navedenih oboljenja (Hamczyk *et al.*, 2020). Izučavanje pojedinaca kod kojih proces vaskularnog starenja nastupa ranije, omogućilo bi otkrivanje novih prediktivnih faktora razvoja vaskularnih oboljenja. Praćenje navedenih faktora bi se moglo iskoristiti u procesu prevencije i rane dijagnostike kardio i cerebrovaskularnih oboljenja. Na prvom mestu se povećanje krutosti arterijskih krvnih sudova (nastalo kao posledica procesa arterioskleroze i ateroskleroze) navodi kao značajan i nezavisan prediktivni faktor razvoja kardio i cerebrovaskularnih oboljenja.

Dijagnostikovanje rane pojave povećanja krutosti arterijskih krvnih sudova dovelo je do razvoja koncepta preuranjenog vaskularnog starenja (*Early vascular aging - EVA*). Pojedinci kod kojih je nastupilo preuranjeno vaskularno starenje, pokazuju progresivno povećanje krutosti arterijskih krvnih sudova koje dalje vodi povećanju učestalosti nastanka hipertenzije, subkliničkih oštećenja organa i na kraju kardiovaskularnih komplikacija, eksponencijalno brže u odnosu na ostale pripadnike opšte populacije (Savji *et al.*, 2013). Faktori koji doprinose nastanku preuranjenog vaskularnog starenja su: hipervolemija, konzumiranje duvanskih proizvoda, odsustvo fizičkog vežbanja i gojaznost. Navedene degenerativne promene kod pripadnika opšte populacije starijih od 100 godina, nastupaju dosta kasnije, pomerajući uzrastnu granicu nastupanja akutnih i hroničnih kardio- i cerebrovaskularnih događaja (Laurent *et al.*, 2019; Charlton *et al.*, 2022).

Zapažanje da pripadnici opšte populacije ne stare istim tempom, dovela je do razvoja koncepta biološkog starenja, koje se još naziva i funkcionalno ili fiziološko starenje. Dok se hronološko starenje odnosi isključivo na povećanje broja godina života, biološko starenje se odnosi na promene koje nastupaju u organizmu tokom godina, uslovljavajući opadanje funkcija različitih organskih sistema. Budući da svetsku populaciju karakteriše sve veće prisustvo starijeg stanovništva (usled odsustva ratova, poboljšanja kvaliteta života, unapređenja u oblasti medicinskih nauka na polju dijagnostike i terapije) važno je definisati mehanizme koji modulišu biološko vaskularno starenje, kako bi se umanjio njegov negativan socioekonomski uticaj na kvalitet života (Hamczyk *et al.*, 2020). Dinamika odnosa hronološkog i biološkog starenja prikazana je na Slici 1.



Slika 1. Prikaz hronološkog i biološkog procesa starenja (preuzeto i prevedeno iz Hamczyk, M. R. *et al.* (2020))

1.3.5 Biološka osnova procesa vaskularnog starenja

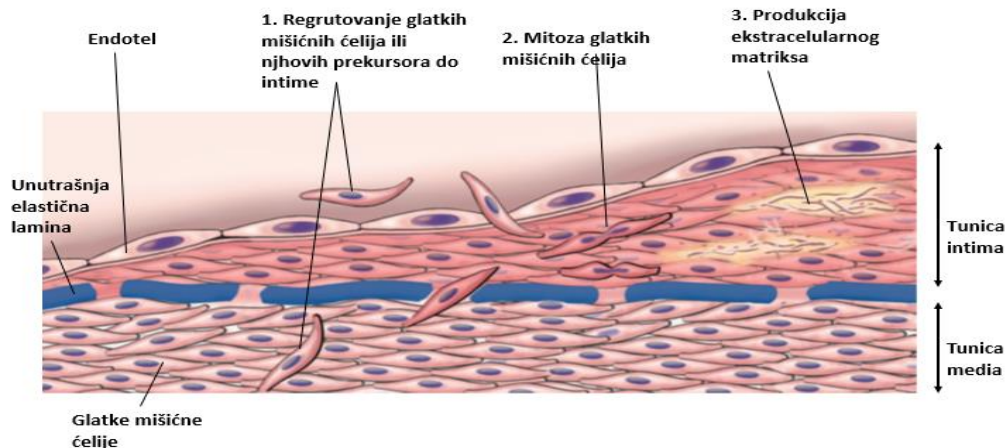
Tokom starenja krvni sudovi bivaju izloženi različitim biohemijskim, imunološkim i hemodinamskim stresorima koji uzrokuju različita akutna i hronična oštećenja zida krvnog suda, koja posledično vode razvoju vaskularnih poremećaja. Odgovor vaskularnog sistema na dejstvo štetnih agenasa može ići u smeru adaptivnih ili patoloških promena na krvnim sudovima. Među komponentama zida krvnog suda koje reaguju na dejstvo stresora, endotelne ćelije i vaskularne glatke mišićne ćelije zauzimaju centralno mesto. Oštećenje endotelne ćelije se navodi kao jedan od vodećih uzroka nastanka širokog spektra vaskularnih poremećaja poput tromboze, ateroskleroze ili hipertenzivne vaskularne lezije (Kumar, Abbas and Aster 2017).

Jedna od glavnih promena unutar zida arterijskog krvnog suda koja nastaje usled hronične izloženosti različitim stresorima jeste povećanje krutosti zida arterijskih krvnih sudova. Navedena promena nastaje kao posledica procesa arterioskleroze i istovremeno predstavlja glavnu morfološku odliku procesa vaskularnog starenja (Hamczyk *et al.*, 2020).

Arterioskleroza ili proces „povećanja krutosti arterija“ nastaje usled smanjenja količine elastina u zidovima arterijskih krvnih sudova i povećanja količine čvrstih kolagenih vlakana. Navedene morfološke promene vremenom dovode do zadebljanja arterijskog zida i povećanja njegove krutosti (Charlton *et al.*, 2022). Prema etiologiji i tipu zahvaćenosti arterijskih krvnih sudova opisuju se tri tipa arterioskleroze (Kumar, Abbas and Aster 2017):

1. Hiperplastična arterioskleroza koja zahvata male arterije i arteriole
2. *Mönckeberg*-ova skleroza *tunicae mediae* koju karakteriše prisustvom kalcifikovanih naslaga u arterijskim sudovima mišićnog tipa, najčešće kod osoba starijih od 50 godina
3. Ateroskleroza koju karakteriše razvoj aterosklerotskog plaka u zidu arterijskog krvnog suda i koja ima najveći klinički i epidemiološki značaj u procesu vaskularnog starenja i razvoja vaskularnih poremećaja, te će detaljnije biti opisana u narednim odeljcima.

Proces arterioskleroze počinje gubitkom ili disfunkcijom endotelnih ćelija nastalom usled delovanja različitih stresora. Disfunkcija endotela dalje vodi stimulaciji rasta vaskularnih glatkih mišićnih ćelija i pojačanoj sintezi ekstracelularnog matriksa. Reparacija zahvaćenog krvnog suda obuhvata migraciju vaskularnih glatkih mišićnih ćelija ili njihovih prekursora u intimu zida krvnog suda. Ćelije glatkog mišićnog tkiva se razmnožavaju i sintetišu veliku količinu ekstracelularnog matriksa, dominantno prokolagena vlakna, popunjavajući mesto oštećenja (Slika 2). Na naveden način dolazi do formiranja neointime koja je tipično prekrivena intaktnim slojem endotelnih ćelija. Neointimalni odgovor zida krvnog suda se javlja pri bilo kom obliku vaskularnog oštećenja ili disfunkcije, poput infekcija, zapaljenja, fizičke traume, ili izloženosti toksičnim agensima. Iz navedenog možemo zaključiti da zadebljanje intime zida krvnog suda predstavlja stereotipni odgovor na bilo koju vrstu oštećenja (Kumar, Abbas and Aster 2017).



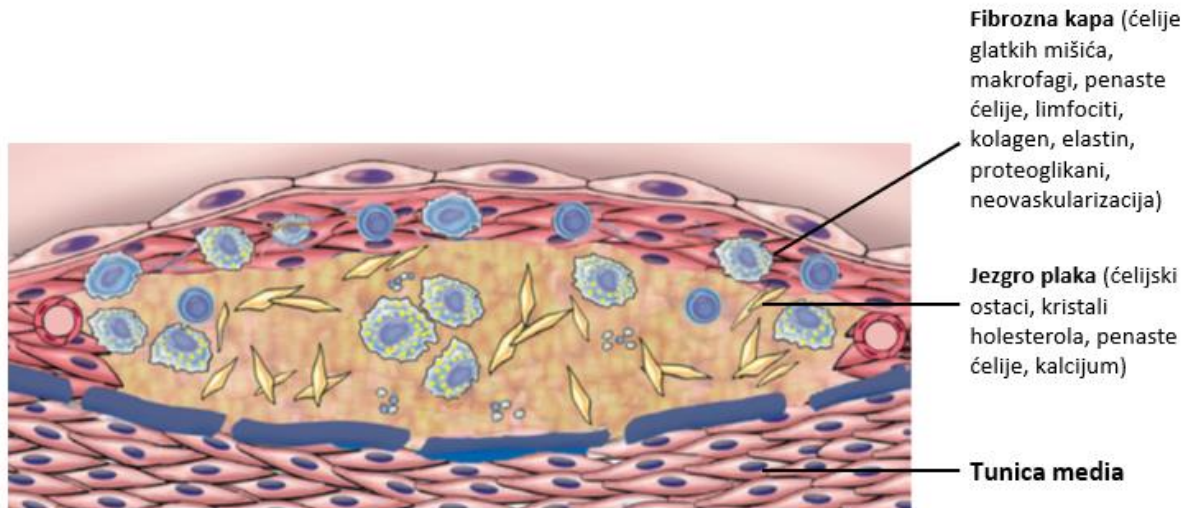
Slika 2. Stereotipni odgovor zida krvnog suda na vaskularnu povredu. Shematski dijagram zadebljanja intime, migracije glatkih mišićnih ćelija intime i proliferacije usled sinteze ekstracelularnog matriksa. (Preuzeto i prevedeno iz Kumar V, Abbas A. K, Aster J. C., editors (2017))

Takođe treba istaći da je fenotip neointimalnih glatkih mišićnih ćelija drugačiji u odnosu na glatke mišićne ćelije intime. Ćelije neointime su izgubile osobinu kontraktilnosti, ali su zadržale sposobnost deobe i sinteze ekstracelularnog matriksa i to znatno većim kapacitetom u odnosu na glatke mišićne ćelije intime. Ukoliko se dogodi regeneracija endotela, glatke mišićne ćelije intime mogu se vratiti u neproliferativno stanje, ali zadebljanje intime nepovratno ostaje. Ukoliko se oštećenje endotelnog sloja nastavi, može doći do daljeg zadebljanja intime, koje posledično dovodi do stenozе malih i srednjih krvnih sudova. Potrebno je napomenuti da zadebljanje intime krvnih sudova predstavlja deo fiziološkog procesa starenja (Kumar, Abbas and Aster 2017).

1.4 Ateroskleroza

1.4.1 Definicija ateroskleroze

Ateroskleroza predstavlja dugotrajno, multifaktorsko, degenerativno oboljenje krvnih sudova, koje uključuje izmenjen metabolizam lipida, povećan oksidativni stres ćelija koje učestvuju u izgradnji zida krvnog suda, oštećenje mitohondrijalne funkcije i hroničnu inflamaciju. Svi navedeni procesi vode razvoju aterosklerotskog plaka u zidu krvnih sudova (Sinyov *et al.*, 2017). Aterosklerotski plakovi su prominentne lezije na zidu arterijskog krvnog suda, koje se sastoje od lipidnog jezgra (uglavnom izgrađenog holesterola i holesterol - estra, sa nekrotičnim ostacima u centru plaka) i fibrozne „kape“ (Slika 3). Aterosklerotski plakovi mogu mehanički opstruirati lumen krvnih sudova. Takođe su podložni rupturi, što posledično može dovesti do razvoja tromboze krvnih sudova. Plakovi takođe narušavaju strukturu medije, što može usloviti pojavu aneurizmatičkih promena (Kumar, Abbas and Aster 2017).



Slika 3. Struktura aterosklerotskog plaka. (Preuzeto i prevedeno iz Kumar V, Abbas A. K, Aster J. C., editors (2017))

Početne faze razvoja aterosklerotskih plakova u zidu krvnog suda uključuju lokalizovane poremećaje u endotelnoj funkciji. Aktivacija endotelnih ćelija dovodi do povećane permeabilnosti endotela za cirkulišuće lipide i regrutovanje i aktivaciju imunskog sistema (Poznyak *et al.*, 2020). Kako urođeni, tako i stečeni imunski odgovor učestvuju u razvoju aterosklerotskog plaka. (Moriya, 2019).

1.4.2 Epidemiologija ateroskleroze

Prema podacima meta-analitičke studije koju su tokom 2019. godine sprovedili Song i saradnici utvrđeno je da se kod ljudi starosti od 30 do 79 godina, globalna prevalencija pojave povećanog zadebljanja intime i medije zajedničkih karotidnih arterija procenjuje na 27,6%, što je ekvivalentno broju od 1066,70 miliona obolelih od kardio i cerebrovaskularnih oboljenja. Navedeni podaci predstavljaju povećanje od 57,46 % u odnosu na prevalenciju tokom 2000.

godine. Povećanje prevalencije pojave stenozе zajedničkih karotidnih arterija u odnosu na period 2000. godine iznosi 1,5 % ili 57,79 miliona obolelih. Prevalencija pojave zadebljanja intime i medije zajedničkih karotidnih arterija, karotidnog plaka i karotidne stenozе pokazivala je tendenciju porasta sa porastom godina života ispitanika i bila je veća u populaciji muškaraca u odnosu na populaciju žena (Song *et al.*, 2020).

Budući da proces ateroskleroze čini biološku osnovu razvoja kardio i cerebrovaskularnih oboljenja, epidemiološki podaci njene zatupljenosti mogu biti praćeni kroz incidenciju i prevalenciju navedenih oboljenja širom sveta. U periodu od 1950. godine primećen je porast incidencije kardiovaskularnih oboljenja u ekonomski najrazvijenijim regionima sveta (SAD, zapadna Evropa), dok je njihova rasprostranjenost mnogo manja u regionu Centralne i Južne Amerike, Afrike i pojedinih delova Azije (Kumar, Abbas and Aster 2017).

Podaci SZO iz 2021. godine ukazuju da kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrti na globalnom nivou, uzrokujući oko 17,9 miliona smrtnih ishoda svake godine. Među najčešćim uzrocima smrtnog ishoda navode se koronarna bolest srca, cerebrovaskularni insulti, reumatske bolesti srca i druga stanja. Peko 80% smrtnih ishoda koji su uzrokovani kardiovaskularnim oboljenjima, nastaje kao posledica srčanih i moždanih udara. Takođe je potrebno naglasiti da se oko 30% smrtnih ishoda javlja prerano kod osoba mlađih od 70 godina (World Health Organisation, 2021).

Na žalost i na prostoru Republike Srbije upravo kardiovaskularna oboljenja predstavljaju vodeći uzrok nastupanja smrtnog ishoda u u opštoj populaciji. Prema podacima Instituta za javno zdravlje „Dr Milan Jovanović - Batut“ za 2019. godinu, bolesti kardiovaskularnog sistema predstavljale su vodeći uzrok nastupanja smrtnih slučajeva u opštoj populaciji sa učešćem od 51,8% u ukupnim smrtnim ishodima (Institut za javno zdravlje Srbije, 2020).

Prevalencija pojave ateroskleroze u korelaciji je sa postojanjem brojnih faktora rizika (konstitucionalnih ali i onih koji nastaju kao posledica životnog stila pojedinca), što je bilo potvrđeno rezultatima dobijenim u okviru Framingham Heart studije, koja je sprovedna sredinom 20 veka (Syed S. Mahmooda *et al.*, 2014).

1.4.3 Faktori rizika za razvoj ateroskleroze

Faktori rizika za razvoj ateroskleroze se mogu podeliti na:

1. Konstucionalne faktore rizika
2. Faktore rizika nastale usled specifičnog životnog stila pojedinca
3. Ostale faktore rizika

Među konstucionalnim faktorima rizika navode se:

- *Genetska predispozicija* - pozitivna porodična anamneza predstavlja jedan od najvažnijih nezavisnih faktora rizika za pojavu ateroskleroze. U najvećem broju slučajeva povećana genetska predispozicija za razvoj ateroskleroze javlja se zbog udruženog rizika od oboljevanja od hipertenzije i dijabetesa, ali i drugih genetskih polimorfizama. Određeni genetski uslovljeni poremećaji, poput porodične hiperholesterolemije, snažno su povezani sa pojavom aterosklerotskih plakova, ali u manjoj meri u odnosu na postojanje

hipertenzije ili dijabetesa (Syed S. Mahmooda *et al.*, 2014; Kumar, Abbas and Aster 2017).

- *Starenje* - Ateroskleroza često ostaje klinički nedetektovana sve dok lezije na zidu krvnih sudova ne dostignu kritični prag u srednjem životnom dobu ili kasnije. Primećeno je da se incidencija vaskularnih oboljenja nastalih usled ateroskleroze (poput infarkta miokarda) povećava petostruko u populaciji starosti između 40. i 60. godine života (Rodgers *et al.*, 2019; Kumar, Abbas and Aster 2017).
- *Pol* - Prevalencija pojave kardiovaskularnih oboljenja je višestruko manja u populaciji premenopausalnih žena u odnosu na ispitanike muškog pola iste starosti, u odsustvu ostalih faktora rizika za nastanak ateroskleroze. Nakon nastupanja menopauze, incidencija bolesti povezanih sa aterosklerozom povećava se u populaciji žena i u starijem dobu čak i premašuje onu kod muškaraca (Maas and Appelman, 2010; Syed S. Mahmooda *et al.*, 2014; Kumar, Abbas and Aster 2017).

Faktori rizika za razvoj ateroskleroze nastali usled živornog stila pojedinca - *major* kategorija:

- *Hiperlipidemija (hiperholesterolemija)* predstavlja jedan od glavnih faktora rizika koji mogu usloviti razvoj ateroskleroze u odsustvu drugih rizikofaktora. Glavna komponenta holesterola koja je povezana sa povećanim rizikom nastanka ateroskleroze jeste lipoprotein male gustine (*Low density lipoprotein - LDL*). Za razliku od njega, lipoprotein visoke gustine (*High density lipoprotein - HDL*) mobilise holesterol iz aterosklerotskih plakova (postojećih i onih koji su u procesu nastanka) i transportuje ga u jetru u cilju izlučivanja u sastavu žuči. Shodno tome, možemo zaključiti da su viši nivoi *HDL*-a povezani sa smanjenim rizikom razvoja ateroskleroze i posledično kardio- i cerebrovaskularnih oboljenja (Kumar, Abbas and Aster 2017).
- *Hipertenzija* - Hronično povišene vrednost arterijskog krvnog pritiska dovode do pojave endotelnih lezija na arterijskim krvnim sudovima, uzrokujući otpočinjanje procesa ateroskleroze (Kumar, Abbas and Aster 2017; Hurtubise *et al.*, 2016).
- *Konzumiranje duvanskih proizvoda* - Pušenje cigareta predstavlja dobro utvrđen faktor rizika za razvoj ateroskleroze u opštoj populaciji, pripadnika oba pola. Produženo, dugododišnje konzumiranje duvanskih proizvoda udvostručuje stopu mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti, dok prestanak pušenja smanjuje navedeni rizik (McEvoy *et al.*, 2015).
- *Diabetes melitus* - je multifaktorsko oboljenje, koje karakterišu visok nivo glikemije i *LDL* holesterola u plazmi. Pri jednakoj zastupljenosti ostalih nabrojanih rizikofaktora, učestalost infarkta miokarda je dva puta veća u populaciji pacijenta obolelih od dijabetesa u odnosu na opštu populaciju (Kumar, Abbas and Aster 2017).

Ostali faktori rizika koji doprinose razvoju ateroskleroze su (Kumar, Abbas and Aster 2017):

- Zapaljenski procesi
- Povišen nivo C reaktivnog proteina
- Hiperhomocisteinemija
- Prisustvo metaboličkog sindroma

Svi navedeni faktori rizika pokazuju tendenciju multiplikacije efekata.

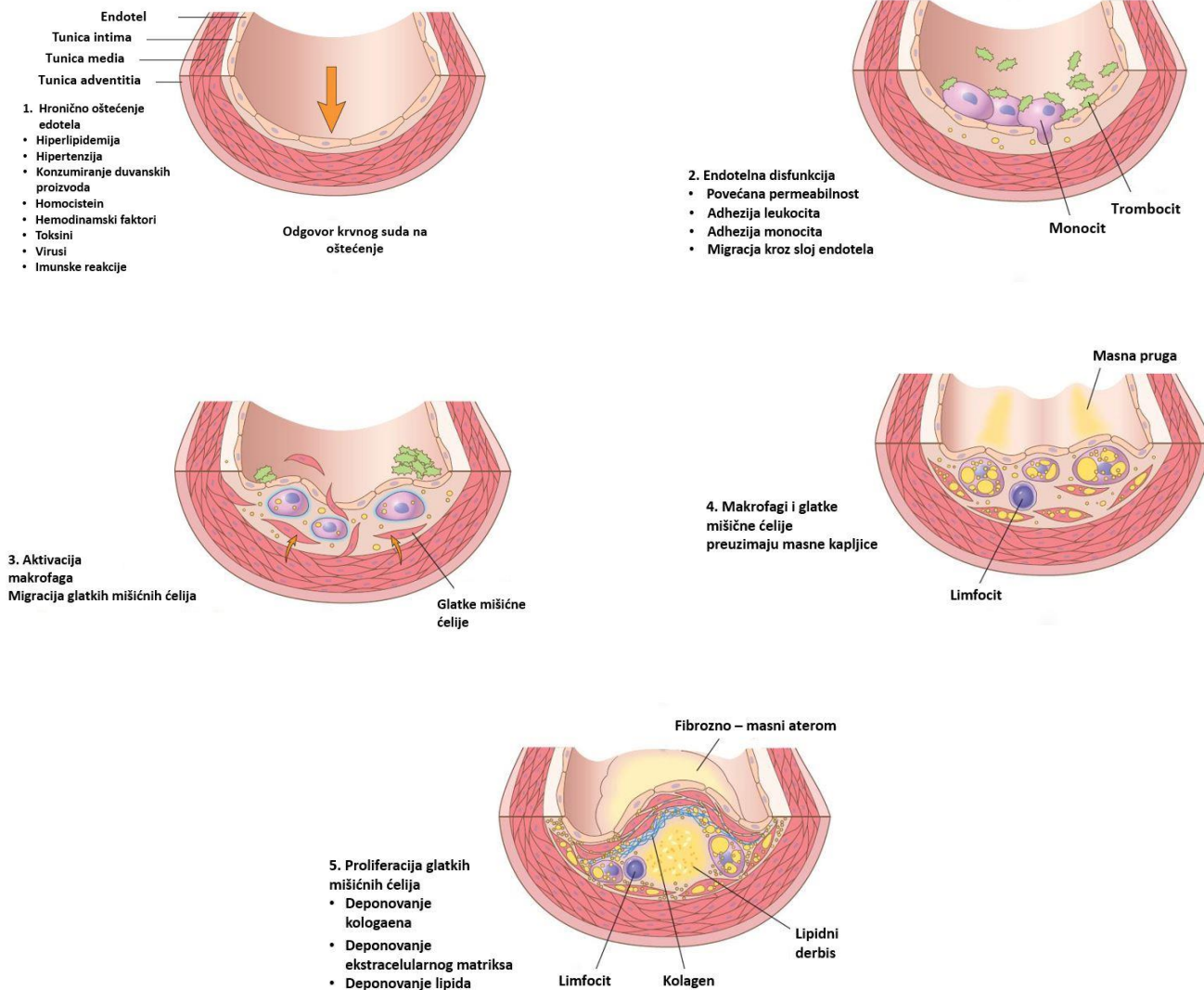
1.4.4 Etiologija i mehanizam nastanka aterosklerotskog plaka

Nastanak aterosklerotskog plaka (lezije) povezan je sa povećanim unosom i naknadnom akumulacijom aterogenih lipoproteina u subendotelnom prostoru arterijskog zida, tačnije u slojevima *tunice intimae* i *tunicae mediae* (Zmysłowski and Szterk, 2017). Ovaj proces je praćen masivnom akumulacijom lipida u ćelijama zida arterijskog krvnog suda, kako unutar regrutovanih imunskih ćelija, tako i unutar ćelija koje sačinjavaju strukturu arterijskih zidova, poput pericita i vaskularnih glatkih mišićnih ćelija. Akumulacija lipida menja fenotip navedenih ćelija u smeru razvoja sposobnosti fagocitoze. Na taj način dolazi do razvoja takozvanih „penastih“ ćelija, koje karakteriše citoplazma ispunjena kapljicama lipida. „Penaste“ ćelije čine osnovu daljeg rasta i razvoja aterosklerotskog plaka. Razvijeni aterosklerotski plak odlikuje postojanje lipidnog jezgra koje u svom središtu može sadržati nekrotičnu masu nastalu nekontrolisanom ćelijskom apoptozom i usporenjem procesa uklanjanja nekrotičnog materijala. Periferne delove aterosklerotskog plaka odlikuje prekomerno taloženje vanćelijskog matriksa u formi fibrozne „kape“. Razvijeni, stabilan plak predstavlja osnovu promene strukture arterijskog krvnog suda koja vodi povećanju krutosti arterije (Poznyak *et al.*, 2020).

Dalja, nekontrolisana inflamacija predstavlja ključni faktor u formiranju najopasnije forme aterosklerotskog plaka - nestabilnog plaka sklonog trombogenezi (Kasikara *et al.*, 2018). Mehanički princip razvoja trombogeneze na površini nestabilnog plaka može predstavljati pucanje zaštitne fibrinske kape plaka i izlaganje jezgra bogatog lipidima cirkulišućoj krvi. Kao rezultat, dolazi do aktivacije koagulacione kaskade, što dovodi do agregacije trombocita i tromboze na mestu ruptуре fibrinske kape. Međutim, oko 30% svih tromboza povezano je sa nerupturiranim aterosklerotskim plakom, kod kog se javlja samo površinska endotelna erozija i koji u svom sastavu sadrži veliku količinu proteoglikana (Partida *et al.*, 2018).

Makrofagi i ostale inflamatorne ćelije unutar plaka luče enzim matriks metaloproteinaze (MMP). Aktivnost MMP je odgovorna za degradaciju matriksa plaka, koja vodi do istanjanja kolagena u fibroznoj kapi, što može dovesti do ruptуре plaka. Istanjivanje kolagenih vlakana unutar fibrozne kape aterosklerotskog plaka povezano je i sa masivnom apoptozom vaskularnih glatkih mišićnih ćelija koje su odgovorne za sintezu ekstracelularnog matriksa (Shah, 2007).

Mehanizam nastanka aterosklerotskog plaka prikazan je na Slici 4.



Slika 4. Stadijumi razvoja stabilnog aterosklerotskog plaka. (Preuzeto i prevedeno iz Kumar V, Abbas A. K, Aster J. C., editors (2017))

Tačni mehanizmi nastanka erozije plaka još uvek nisu poznati. Među mehanizmima odgovornim za taj proces, različiti autori imenuju različite uzročnike: trombocitima posredovanu aktivaciju neutrofila, oslobađanje mijeloperoksidaze, aktivaciju TLR-2 signalnog puta u endotelu, povredu endotela posredovanu neutrofilima i apoptozu endotelnih ćelija. Iz navedenog sledi da neutrofili igraju veoma važnu ulogu u procesu erozije aterosklerotskog plaka. Aktivirani neutrofili mogu oslobađati sadržaj svojih granula u vanćelijski prostor i na taj način formirati takozvanu ekstracelularnu mrežu (*NET*) u okviru procesa koji se naziva *NETosis* - poseban vid ćelijske smrti. Formiranje navedenih *NET*-ova doprinosi razvoju procesa ateroskleroze potenciranjem nekroze sastavnih elemenata plaka (Franck *et al.*, 2018). Razvoj ateroskleroze

uključuje složenu mrežu aktivnosti različitih ćelija i signalnih puteva, koji mogu varirati u zavisnosti od faze razvoja. Proučavanje mehanizama nastanka i erozije aterosklerotskih plakova zahteva posedovanje složenih alata, pre svega na različitim dostupnim animalnim modelima na kojima se prikuplja velika količina informacija koje poboljšavaju naše razumevanje patogeneze ateroskleroze (Poznyak *et al.*, 2020).

Kako bi animalni model bio zadovoljavajući za izučavanje određenog oboljenja u humanoj populaciji, neophodno je da ispunjava određene uslove: kompatibilnost sa anatomijom i fiziologijom ljudskog organizma, relativno lako održavanje modela i ekonomičnost. Prilikom dizajniranja animalnog modela za razvoj procesa ateroskleroze, važno je da se u animalnom modelu lezije topografski javljaju kao u humanoj populaciji. Razvoj ateroskleroze na životinjskim modelima zasniva se na procesu ubrzanog formiranja aterosklerotskih plakova koji se može postići različitim pristupima. Najčešće se koriste metode koje uključuju ishranu životinja bogatu holesterolom, kao i korišćenje genetski modifikovanih životinja, kod kojih postoje mutacije gena uključenih u metabolizam lipoproteina. Pacovi i miševi predstavljaju najčešći izbor životinja za eksperimentalni model ateroskleroze (Poznyak *et al.*, 2020).

Iako pružaju veliku količinu informacija, korišćenje animalnih modele je na prvom mestu invazivno, budući da najčešće zahteva žrtvovanje eksperimentalnih životinja kako bi se zahvaćeni krvni sudovi adekvatno proučili, morfološki i funkcionalno. Takođe, rezultati dobijeni na animalnim modelima mogu dati pretpostavke o patogenezi procesa ateroskleroze i vaskularnom starenju u humanoj populaciji, budući da se navedeni procesi ne proučavaju direktno na subjektima od interesa.

Iz navedenih razloga postoji sve veća težnja naučne zajednice ka formiranju neinvazivnih metoda proučavanja procesa vaskularnog starenja u humanoj populaciji koji bi nam omogućili blagovremeno prepoznavanja faktora rizika za nastanak kardio i cerebrovaskularnih oboljenja, njihovu pravovremenu prevenciju i terapiju.

1.5 Vaskularno starenje i protok krvi kroz arterijske krvne sudove

Strukturalne promene zida arterijskih krvnih sudova nastale usled zadebljanja intime i razvoja stabilnih aterosklerotskih plakova dugoročno utiču na protok krvi u zahvaćenim krvnim sudovima, menjajući brzinu propagacije pulsog talasa i talasni oblik arterijskog protoka krvi (Charlton *et al.*, 2022).

Protok krvi kroz arterijske krvne sudove uslovljen je cikličnom aktivnošću srca koje tokom faze sistole generiše kinetičku energiju potrebnu za kretanje krvi kroz sistem krvnih sudova i elastičnim svojstvima arterijskog stabla kroz koje se krv kontinuirano kreće. Tokom faze sustole, udarni volumen krvi ulazi u arterijsko stablo, dovodi do povećanja pritiska u aorti i plućnoj arteriji, formirajući ushodni deo pulsog talasa. Prilikom ulaska krvi u elastičan arterijski sud, deo kinetičke energije biva konvertovan u potencijalnu energiju istezanja vlakana elastične lamine. Pri nastupanju faze dijastole, potencijalna energija istezanja elastičnih vlakana konvertuje se u kinetičku energiju, omogućavajući kontinuirani protok krvi ka periferiji vaskularnog stabla, čime se formira nishodni deo pulsog talasa. U trenutku zatvaranja aortne valvule nastaje dikrotni zubac, poreklom od reflektovanog talasa nastalog pri kontaktu krvi sa zatvorenom valvulom (Mynard *et al.*, 2020).

Brzina prostiranja pulsog talasa (*pulse wave velocity - PWV*) raste sa godinama života ispitanika i prevashodno je određena krutošću i prečnikom arterija, koje se menjaju tokom

procesa starenja organzma. Odnos između PWV , krutosti i prečnika arterijskog krvnog suda prikazan je *Moens-Korteveg*-ovom jednačinom (Townsend *et al* 2015.):

$$PWV = \sqrt{\frac{Eh}{D\rho}}$$

- PWV - brzina prostiranja pulsog talasa
- E - Jungov modul zida arterijskog krvnog suda (krutost)
- h - debljina zida arterijskog krvnog suda
- D - prečnik lumena arterijskog suda
- ρ - gustina krvi

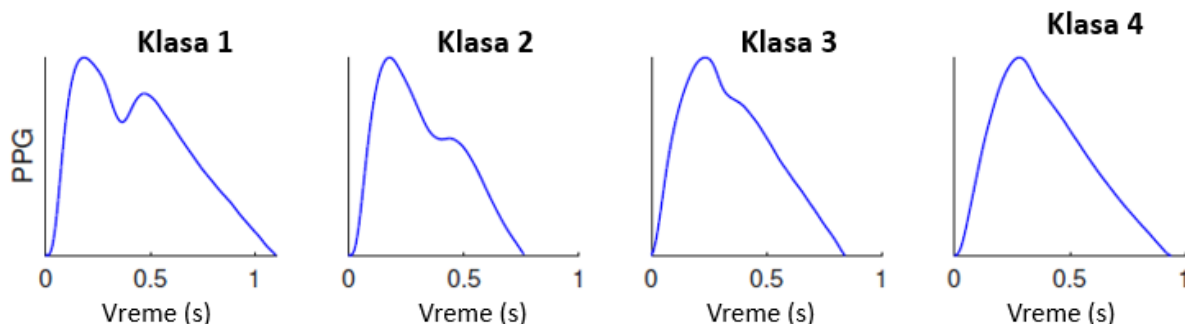
Navedenom jednačinom prikazano je da brzina prostiranja pulsog talasa raste sa porastom vrednosti Jungovog modula zida arterijskog krvnog suda i pojavom zadebljanja u njemu. Sa druge strane, brzina prostiranja pulsog talasa opada sa povećanjem luminalnog prečnika arterijskog krvnog suda i povećanjem gustine krvi (Townsend *et al.*, 2015).

Tokom procesa starenja, najznačajnija promena brzine prostiranja pulsog talasa se dešava u aorti, budući da se njena vrednost gotovo udvostručuje, rastući od 6 m/s koliko iznosi kod mladih odraslih osoba, do 10 m/s koliko iznosi kod starijih odraslih (Mattace-Raso *et al.*, 2010). Iz navedenog sledi da vrednosti brzine prostiranja pulsog talasa u aorti možemo koristiti kao jedan od pokazatelja (markera) vaskularnog starenja.

Takođe, tokom procesa arterioskleroze i ateroskleroze dolazi do morfoloških promena u zidu arterijskog krvnog suda usled zadebljanja intime i razvoja plaka, koji smanjuju elastičnost zida krvnog suda. Navedeno smanjenje elastičnosti zida arterijskog krvnog suda dovodi do povećanja brzine prostiranja pulsog talasa. Ovaj funkcionalni i strukturni patofiziološki proces može biti pokazatelj vaskularne starosti pojedinca (Hamczyk *et al.*, 2020). Među faktorima koji utiču na PWV navodi se i vrednost arterijskog krvnog pritiska (*Tensio arterialis* - TA). Pri niskim vrednostima krvnog pritiska, elastin vrši amortizovanje većeg dela mehaničkog stresa u arterijskom zidu, dok sa povećanjem vrednosti krvnog pritiska stres najvećim delom amortizuju čvršća kolagena vlakna. Hronično povećanje vrednosti arterijskog krvnog pritiska uslovljava povećanje krutosti i debljine zida arterijskog krvnog suda, usled većeg deponovanja kolagenih vlakana i posledično se povećava i PWV .

Talasnii oblik arterijskog protoka krvi takođe se menja sa godinama jer na njega utiču brzina prostiranja pulsog talasa i promene u komplijansi perifernih arterijskih sudova (Seo *et al.*, 2021). Na slici 5 prikazana je promena talasnog oblika arterijskog protoka krvi, snimljenog metodom fotopletizmografije, koja se javlja sa starenjem ispitanika. Kod mladih osoba (klasa 1) jasno se uočavaju dikrotni zbuac i dijastolni pik arterijskog protoka krvi. Navedene karakteristike postepeno se smanjuju sa godinama, sve dok u potpunosti ne iščeznu kod starijih ispitanika (klasa 4). Pulsni talas se sastoji od udarnog talasa koji se javlja usled istiskivanja krvi u aortu tokom sistole leve komore srca i dodatnih reflektovanih talasa, koji potiču od otpora i bifurkacija periferne cirkulacije. Brzina prostiranja pulsog talasa utiče na vremensku pojavu udarnog i reflektovanih talasa i na taj način doprinosi izgledu dikrotnog zupca i dijastalnog pika protoka (Charlton *et al.*, 2022). Kompijansa perifernih arterijskih sudova smanjuje se sa starenjem ispitanika i dešava se kako u velikim tako i u malim arterijskim krvnim sudovima, menjajući

talasni oblik arterijskog protoka krvi (Charlton *et al.*, 2019). Iz navedenog sledi da talasni oblik arterijskog protoka krvi možemo koristiti kao jedan od parametara procene vaskularne starosti pojedinca.



Slika 5. Klase talasnog oblika arterijskog protoka krvi dobijene korišćenjem fotopletizmografa (*Photoplethysmograph - PPG*): Tipične promene talasnog oblika arterijskog protoka krvi koje se dešavaju tokom starenja. U zapisu Klase 1 uočavamo jasan dikrotni zubac i dijastolni pik protoka, dok zapis Klase 2 prikazuje zaravnjenje dikrotnog zubca. Klasa 3 pokazuje promenu nagiba na nishodnom delu talasa dok na zapisu Klase 4 dolazi do potpunog gubitka dikrotnog zupca i dijastolnog pika protoka. (Preuzeto i prevedeno iz Charlton *et al.* (2022))

1.6 Dijagnostičke metode za detekciju promena i oštećenja arterijskih krvnih sudova nastalih tokom starenja

U cilju ispitivanja postojanja promena ili oštećenja na arterijskim krvnim sudovima možemo koristiti različite široko zastupljene dijagnostičke procedure poput:

1. *Fizikalnog pregleda* - U okviru fizikalnog pregleda, promene na perifernim arterijskim krvnim sudovima mogu biti detektovane palpacijom perifernih pulseva i auskultacijom protoka u regiji kože iznad mesta projekcije arterije. U slučaju promena poput stenozе arterijskih krvnih sudova, distalno od suženog dela arterije detektuje se slab ili odsutan puls, dok se auskultacijom može dobiti nalaz šuma koji potiče od turbulentnog kretanja krvi u regiji suženja (Loscalzo *et al.*, 2022).
2. *Brahijalni indeks (Ankle-brachial index - ABI)* - *ABI* predstavlja široko korišćeni test u dijagnostici bolesti perifernih arterija. Test je zasnovan na upoređivanju izmerenih vrednosti arterijskog krvnog pritiska u regiji skočnog zgloba i brahijalne arterije. Izračunava se prema formuli:

$$ABI = \frac{\text{Sistolni arterijski krvni pritisak izmeren u regiji skočnog zgloba}}{\text{Sistolni arterijski krvni pritisak izmeren na brahijalnoj arteriji}}$$

Fiziološki opseg *ABI* u stanju mirovana iznosi 1,0 - 1,4. Vrednosti indeksa nižih od 0,9 ili viših od 1,4 ukazuju na mogućnost postojanja bolesti perifernih arterijskih sudova.

Opseg vrednosti od 0,9 - 1,0 se smatra granično patološkim (Loscalzo *et al*, 2022; University of Michigan health, 2020).

3. *Ultrazvučnih metoda* - Određene ultrazvučne metode, kao što je *Color Doppler* metoda snimanja protoka krvi kroz arterijske i venske krvne sudove, koriste se u dijagnostici bolesti perifernih arterijskih sudova i identifikaciji postojanja opstrukcije ili suženja arterijskog krvnog suda (Loscalzo *et al*, 2022). Navedena metoda omogućava snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi, koji bi mogao biti koršćen u matematičkoj analizi signala. Međutim, takođe iziskuje obučenost medicinskog osoblja za sprovođenje ultrazvučnog pregleda, kao i neophodnost da lekar svojom rukom nepomično drži sondu u regiji arterije tokom čitavog vremenskog perioda snimanja signala. Svaki eventualni tremor ruke uslovio bi pojavu artefakta na signalu i otežao njegovu dalju analizu. Iz navedenog razloga postoji težnja naučne zajednice ka razvoju metoda snimanja talasnog oblika arterijskog protoka krvi koje bi mogle da premoste navedene probleme (Djuric *et al.*, 2017).
4. *Angiografije* - Korišćenjem kontrastnih sredstava koja se ubrizgavaju u arterijski krvni sud ispitanika, omogućava se vizualizacija protoka krvi kroz arterijske krvne sudove u realnom vremenu. Protok krvi koja sadrži kontrastno sredstvo, može se pratiti korišćenjem različitih vizualizacionih metoda poput rendgenskog snimanja, magnetne rezonance ili kompjuterizovane tomografije (Loscalzo *et al*, 2022). Iako pruža informacije o protoku krvi u realnom vremenu, angiografija predstavlja invazivnu i prilično skupu metodu.

Navedene metode su široko rasprostranjene u kliničkoj praksi u procesu dijagnostike oboljenja vaskularnog sistema, ali ne pružaju mogućnost snimanja dugotrajnih signala protoka krvi, koji bi mogli da se upotrebe u daljoj matematičkoj analizi talasnog oblika protoka krvi. Uvođenje novih metoda, poput onih zasnovanih na principu fotopletizmografije moglo bi omogućiti snimanje dugotrajnih signala pogodnih za dalju matematičku obradu.

1.7 Fotopletizmografija i fotopletizmografski uređaji u medicinskoj dijagnostici

Fotopletizmografija (*Photoplethysmography - PPG*) predstavlja optičku metodu koja se koristi u cilju merenja promena zapremine krvi koje se javljaju u krvnim sudovima pri svakom srčanom ciklusu (Johnson and Mikael Eklund, 2020). Metoda je zasnovana na korišćenju dizajniranih senzora koji emituju spektar svetlosti prema vaskularnoj mreži ispitanika, pri čemu se kao izvor svetlosti u senzoru najčešće koriste zelena, crvena ili infracrvena dioda. U toku snimanja cirkulišući eritrociti (tačnije hemoglobin prisutan u njima) apsorbuju fotone svetlosti emitovane sa dioda, ali ih takođe reflektuju nazad prema senzoru. Deo reflektovanog spektra svetlosti detektuje fotodetektor, koji je u senzoru postavljen ili pored diode (u režimu refleksione fotopletizmografije) ili na suprotnoj strani vaskularne mreže u odnosu na diode (u režimu transmisiona fotopletizmografije). Volumen krvi se u krvnom sudu povećava, a zatim smanjuje sa svakim srčanim ciklusom, uzrokujući oscilacije detektovanog intenziteta svetlosti u fotodetektoru (Charlton *et al.*, 2022).

Rezultujući fotopletizmografski signal sastoji se od osnovne komponente („DC“ komponenta) i pulsirajuće komponente („AC“ komponenta). Osnovna komponenta signala detektuje se usled sporih promena zapremine krvi u toku srčanog ciklusa, uzrokovanih procesima poput disanja, vazomotorne aktivnosti autonomnog nervnog sistema i termoregulacije.

Pulsirajuća komponenta signala uslovljena je postojanjem arterijskog pulsno talasa, povećava se tokom faze sistole i smanjuje u dijastoli, u skladu sa promenama zapremine krvi i arterijskog krvnog pritiska.

Snimanje fotopletizmografskog signala se najčešće vrši na kažiprstu, skočnom zglobu ili ušnoj resici, ali se može sprovoditi i na mestima poput grudnog koša ili lica u projekciji *a. temporalis*. Sama metoda je relativno jeftina i jednostavna za upotrebu, naročito kada je potrebno vršiti snimanje signala arterijskog protoka krvi u dužem vremenskom periodu (Charlton *et al.*, 2022).

Fotopletizmografija je široko rasprostranjena metoda u komercijalnoj upotrebi i medicinskoj dijagnostici, o čemu svedoče uređaji prikazani na slici 6. Digitalni uređaji poput narukvica, „pametnih“ satova, „pametnog“ prstenja, „pametnih“ telefona i veb kamera koriste upravo metodologiju fotopletizmografije u cilju detektovanja frekvencije pulsa (brojanjem talasnih oblika arterijskog protoka krvi tokom jednog minuta). Najčešća upotreba fotopletizmografije u medicinskoj dijagnostici ogleda se u upotrebi pulsni oksimetara, koji metod fotopletizmografije koriste u cilju procene oksigenacije arterijske krvi (usled refleksije različitog spektra svetlosti od strane oksigenisanog i deoksigenisanog hemoglobina). Zastupljenost fotopletizmografije u brojnim komercijalnim uređajima koje odlikuje svakodnevna masovna upotreba, čini ovu metodu veoma atraktivnom u cilju izrade uređaja koji bi se koristili za procenu vaskularne starosti ispitanika (Charlton *et al.*, 2022).



Slika 6. Komercijalni i medicinski uređaji koji koriste metod fotopletizmografije u cilju detektovanja talasnog oblika arterijskog protoka krvi (pametni satovi, narukvice, telefoni, prstenje i pulsni oksimetar) (Preuzeto i prevedeno iz Charlton *et al.* (2022))

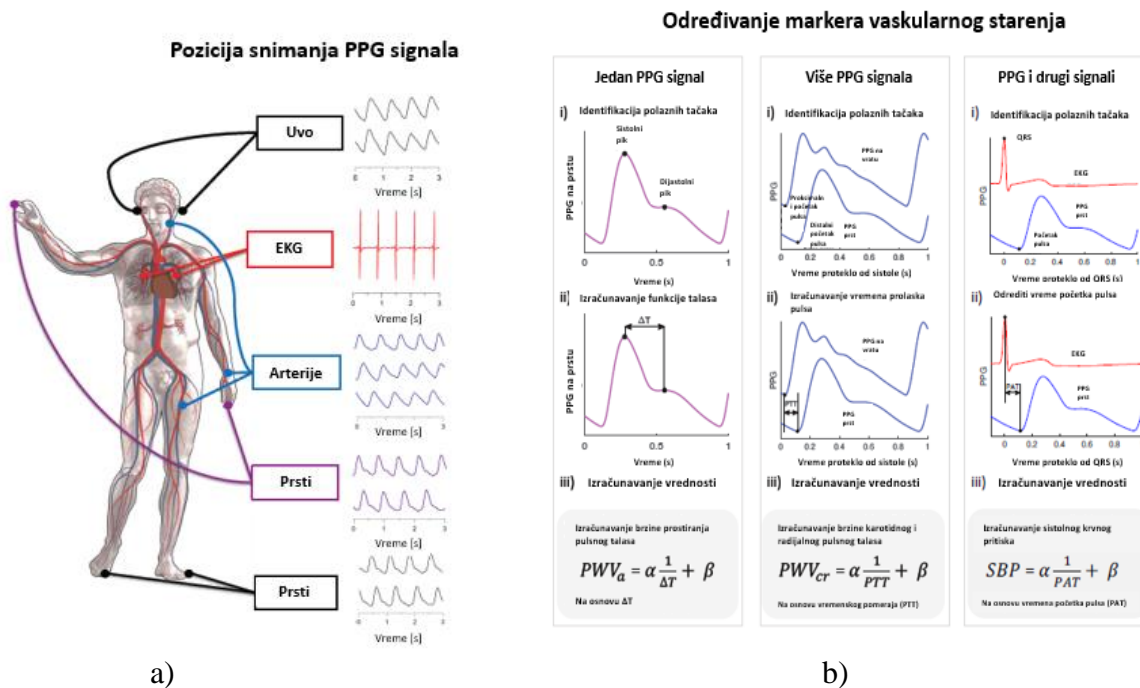
1.8. Markeri vaskularnog starenja koji se mogu detektovati metodom fotopletizmografije

Među markerima vaskularnog starenja koji mogu biti detektovani korišćenjem metode fotopletizmografije najznačajniji su: određivanje arterijske krutosti, arterijskog krvnog pritiska i stepena razvijenosti ateroskleroze. Dobijeni markeri najčešće se procenjuju na osnovu brzine propagacije pulsog talasa ili vremenskog kašnjenja dolaska talasnog oblika protoka krvi do *PPG* senzora.

Protokoli procene markera vaskularnog starenja korišćenjem fotopletizmografije podeljeni su u tri kategorije: one koji koriste jedan *PPG* signal, one koji koriste više simultano snimljenih *PPG* signala i one koji koriste *PPG* i druge signale (prikazano na slici 7).

Metode koje markere vaskularnog starenja određuju na osnovu jednog *PPG* signala počivaju na analizi oblika snimljenog talasa u vremenskom ili frekvencijskom domenu (Elgendi, 2012). Za procenu markera vaskularnog starenja može se koristiti originalno snimljen talas ili njegovi sastavni elementi, kao i odnosi tih elemenata. Oblik snimljenog pulsog talasa uslovljen je nizom vaskularnih karakteristika, naročito onih koje se javljaju kao posledica starenja (arterioskleroza, ateroskleroza, povećanje krutosti zida arterijskog suda), ali i parametrima srčane aktivnosti poput srčane frekvencije i udarnog volumena. Prednost metoda koje koriste jedan *PPG* signal u proceni markera vaskularnog starenja ogleda se u tome što ih je lako koristiti u komercijalnim uređajima i učiniti dostupnim u okviru pametnih uređaja velikom broju ljudi (Charlton *et al.*, 2022).

Metode koje koriste više istovremeno snimljenih *PPG* signala u cilju detektovanja markera vaskularnog starenja, zasnivaju se na proceni vremena tokom kog pulsni talas putuje između dve lokacije na vaskularnom stablu na kojima se vrši snimanje. Navedenom metodom meri se vremensko kašnjenje između signala pulsni talasa na dve lokacije, koje je obrnuto srazmerno brzini prostiranja pulsog talasa. Vremensko kašnjenje signala je sa druge strane, direktno srazmerno rastojanju između dva senzora, te se stoga signali mogu snimati na jednoj poziciji koja je postavljena centralno (npr. zajednička karotidna arterija) i jednoj koja je periferna (npr. radijalna ili femoralna arterija), u cilju potenciranja vremenskog kašnjenja (Chan *et al.*, 2019). Navedena metoda može biti korišćena u dijagnostici bolesti perifernih arterija, korišćenjem uporednog snimanja talasa na dva ekstremiteta (Charlton *et al.*, 2022).



Slika 7. Tri pristupa procene markera vaskularne starosti korišćenjem PPG signala: a) Signal(i) se dobijaju sa jednog ili više mesta. b) Snimljeni signali se zatim koriste za određivanje markera vaskularne starosti iz sledećih signala: jedan PPG signal, više PPG signala, ili PPG signal i drugi signali. (Preuzeto i prevedeno iz Charlton *et al.* (2022))

Treća grupa metoda detekcije markera vaskularnog starenja zasniva se na istovremenom snimanju PPG signala pulsnog talasa i signala drugog porekla (najčešće EKG signala). Navedene metode procenjuju vreme propagacije pulsnog talasa na osnovu vremenskog kašnjenja između markera ventrikularne kontrakcije (QRS kompleks) i perifernog PPG signala pulsnog talasa. Prednost ovog metoda ogleda se u primenljivosti na širi spektar fizioloških signala u odnosu na prethodne dve grupe. Dobijeni signal EKG se može, osim procene vremenskog kašnjenja pulsnog talasa, koristiti i za preračunavanje parametara varijabilnosti srčane frekvencije (*Heart rate variability - HRV*) (Charlton *et al.*, 2022).

Iz navedeng možemo zaključiti da na osnovu simultanog snimanja više PPG signala i EKG signala možemo istovremeno pratiti više potencijalnih markera vaskularne starosti ispitanika, poput oblika talasa protoka (i njegove analize), odnosa brzina propagacije pulsnog talasa (na osnovu odnosa vremenskog kašnjenja) i parametre varijabilnosti srčane frekvencije.

1.8.1 Brzina propagacije pulsnog talasa

Brzina propagacije pulsnog talasa (*Pulse wave velocity - PWV*) predstavlja jedan od najznačajnijih parametara hemodinamike arterijskih krvnih sudova i definiše se kao brzina kojom se duž arterijskog stabla propagiraju talasi pritiska nastali tokom sistole srca. Na nju direktno utiču elastičnost i debljina zida krvnog suda, viskoznost krvi i prečnik arterije. Kako se mehanička svojstva arterijskih zidova menjaju duž arterijskog stabla, od velikih arterija ka

periferiji, javlja se i promena *PWV* u smislu njenog povećanja sa rastojanjem od srca. Sa starenjem, takođe dolazi do povećanja *PWV* koje je prevashodno uslovljeno ranije opisanim morfološkim promenama u zidu arterijskih krvnih sudova koje dovode do povećanja krutosti arterijskog zida (Pereira, Correia and Cardoso, 2015; Žikić, Stojadinović, Nestorović, 2019).

Prema preporukama Evropskog udruženja kardiologa (*European Society of Cardiology - ESC*) određivanje *PWV* smatra se zlatnim standardom za procenu krutosti arterija, dragocenim alatom kojim je moguće pratiti stepen oštećenja arterijskih sudova, vaskularnu adaptaciju na stresore i terapijsku efikasnost u lečenju vaskularnih oboljenja (Williams *et al.*, 2018). *PWV* može biti direktno izmerena korišćenjem invazivnih metoda, uvođenjem katetetera u arterijski sud. Osim invazivnih, mogu biti korišćene i različite neinvazivne metode, pomoću kojih je moguće sprovoditi ponavljana merenja. Navedene metode koriste različite, neinvazivno snimljene, talasne oblike u cilju procene *PWV*, poput talasnog oblika krvnog pritiska, talasnog oblika distenzije zida krvnog suda ili talasnog oblika protoka krvi (Pereira, Correia and Cardoso, 2015).

Na vrednost brzine propagacije pulsog talasa takođe utiče i položaj arterijskog krvnog suda u gravitacionom polju. Uticaj gravitacionog polja je zanemarljiv kada se merenja vrše u ležećem položaju, ali raste sa prelaskom ispitanika u sedeći ili stojeći položaj. Uticaj gravitacionog polja na *PWV* razlikuje se na različitim arterijskim sudovima, dovodeći do smanjenja *PWV* na arterijama iznad nivoa srca i povećanja *PWV* na arterijama ispod nivoa srca (Žikić, Stojadinović, Nestorović, 2019).

Prilikom određivanja vrednosti *PWV* neinvazivnim metodama, problem može predstavljati nepreciznost određivanja dužine puta koji pulsni talas prelazi, a koje je korespondentno rastojanju između dva postavljena senzora. Navedeni problem može biti prevaziđen posmatranjem odnosa vremenskog pomeraja između QRS kompleksa zabeleženog snimanjem EKG i vrha talasnog oblika arterijskog protoka krvi detektovanog na istom mestu snimanja signala u dva različita položaja ispitanika (npr. ležanje i stajanje). Na taj način odnos vremenskog pomeraja detektovan u dva različita položaja ispitanika, odgovara odnosu *PWV* u ta dva različita položaja, te se može ispitati mogućnost korišćenja navedenog odnosa kao jednog od markera vaskularnog starenja.

1.9 Nelinearna analiza fluktuacije signala

Nelinearna analiza fluktuacije signala (*Detrended fluctuation analysis – DFA*) predstavlja matematičku metodu analize postojanja samosličnosti (podudarnosti) jednog dela fraktalne strukture u odnosu na signal kao celinu (Peng *et al.* 1995).

Prilikom proučavanja cikličnih fizioloških signala (srčane frekvencije, pulsni talasa, talasnog oblika protoka krvi, kontinuiranog EKG, EEG signala) javlja se problem korišćenja statističkih determinanti poput aritmetičke sredine, medijane, minimalne i maksimalne vrednosti, budući da navedene signale odlikuju stalne fluktuacije vrednosti kako u vremenskom intervalu javljanja, tako i u dostignutim amplitudama koje ne mogu biti predstavljene mernim jedinicama – skalama (Hardstone *et al.*, 2012). Jedna od predloženih matematičkih metoda za analiziranje navedenih signala jeste nelinearna analiza fluktuacije signala, predložena od strane Peng i saradnika (Peng *et al.* 1995).

Korišćenjem nelinearne analize fluktuacije signala dokazujemo postojanje samosličnosti jednog malog dela signala sa signalom kao celinom. Samosličnost vremenskog intervala javljanja određenih cikličnih pojava ili amplitude talasnih oblika u odnosu na vremenski domen

predstavljaju vrstu samosličnosti u kojoj je mali deo fraktalne strukture sličan celom signalu. Fiziološki signali ispoljavaju svojstva samosličnosti kod kojih je statistička distribucija merene veličine iskazana u funkciji stepena, što je jedina matematička funkcija bez karakteristične skale (Eke *et al.*, 2002).

Parametri koji mogu biti izmereni korišćenjem definisanih skala opisuju se korišćenjem statističkih determinanti poput aritmetičke sredine i standardne devijacije. Sa druge strane signali analizirani korišćenjem nelinearne analize fluktuacije signala se najbolje opisuju korišćenjem eksponenta funkcije stepena, koji dokazuje postojanje korelacija između fluktuacija vrednosti parametra na fraktalu i signalu kao celini. Veličina eksponenta stepena korelacije u tom slučaju ukazuje da u signalu mali deo njegove vremenske serije ima istu statističku distribuciju kao celina. Ukoliko između fraktala i signala kao celine postoji pozitivna korelacija, vrednost parametra će pokazivati veće fluktuacije vrednosti u celokupnom signalu. Ako se između fraktala i signala kao celine uočava negativna korelacija, vrednost parametra će pokazivati manje fluktuacije u celokupnom signalu (Eke *et al.*, 2000).

Signali cikličnih procesa snimljeni u trajanju od više minuta pokazuju sopstveni stalni trend fluktuacije vrednosti parametra koji je uslovljen dužinom vremenskog intervala tokom kog se snimanje vrši i koji je potrebno otkloniti pre određivanja fluktuacija vrednosti parametra na signalu - potrebno je „detrendovati“ signal (Hardstone *et al.*, 2012).

Postojanje korelacija se u nelinearnoj analizi fluktuacije signala procenjuje na osnovu vrednosti stepene zavisnosti vrednosti parametra na fraktalu u odnosu na ceo signal. Vrednosti stepene zavisnosti se formiraju zasebno za svaki fraktal u okviru signala kao celine i grafički formiraju pravu koja ima koeficijent pravca – α . Korišćenjem nelinearne analize fluktuacije signala dobijaju se dva koeficijenta pravca navedene prave α_1 i α_2 . Koeficijent α_1 odgovara korelacijama na kratkim vremenskim rastojanjima. Koeficijent α_2 odgovara korelacijama na dugim vremenskim rastojanjima. Veće vrednosti koeficijenta α ukazuju na postojanje veće korelacije između fraktala i celine, tj. veće fluktuacije vrednosti parametra u celom signalu (Hardstone *et al.*, 2012).

1.10 Varijabilnost srčane frekvencije

Varijabilnost srčane frekvencije (*Heart rate variability - HRV*) predstavlja fluktuaciju vremenskih intervala između sukcesivnih srčanih otkucaja. *HRV* se koristi u cilju procene neurokardijalne funkcije i uslovljen je interakcijama između srca, centralnog i autonomnog nervnog sistema. Navedni parametar odražava regulaciju ravnoteže funkcionisanja autonomnog nervnog sistema, krvnog pritiska, razmene gasova, funkcije gastrointestinalnog trakta, srca i vaskularnog tonusa, regulacijom luminalnog dijametra krvnih sudova (Shaffer and Ginsberg, 2017).

Oscilacije srčane frekvencije zdravog srca su složene i nelinearne. Fluktuacije koje postoje između sukcesivnih otkucaja zdravog srca najbolje se opisuju matematičkim haosom. Stalna nelinearna promenljivost aktivnosti različitih organskih sistema obezbeđuje fleksibilnost organizma za brzo suočavanje sa neizvesnim i promenljivim okruženjem (Almeida-Santos *et al.*, 2016). Stoga su optimalne vrednosti parametara kojima se procenjuje *HRV* povezane sa zdravljem, samoregulatornim kapacitetom organizma, prilagodljivošću i sveukupnom otpornošću u reakcijama na stresore sredine (Shaffer and Ginsberg, 2017).

Prema dužini registrovanja signala *HRV*, merenja možemo podeliti na dugoročna, 24-časovna merenja, kratkoročna merenja (oko 5 minuta) i ultra - kratkoročna merenja (manje od 5

minuta). Prilikom registrovanja *HRV* možemo koristiti merenja u vremenskom domenu, frekvencijskom domenu i nelinearna merenja.

Indeksi *HRV* koji se određuju u vremenskom domenu kvantifikuju količinu varijabilnosti vremenskog intervala između sukcesivnih srčanih otkucaja u jedinici vremena (Shaffer and Ginsberg, 2017).

Merenja u frekventnom domenu procenjuju distribuciju apsolutne ili relativne snage spektralne gustine signala u četiri različita frekventna opsega. Na osnovu frekventnog domena, oscilacije srčane frekvencije dele se na ultra-niskofrekventne (*Ultra - low frequency - ULF*), veoma nisko frekventne (*Very - low frequency - VLF*), niskofrekventne (*Low frequency - LF*) i visokofrekventne (*High frequency - HF*) opsege. Snaga spektralne gustine predstavlja energiju signala koja se nalazi unutar frekventnog opsega. Merenja u frekventnom domenu mogu se izraziti u apsolutnoj ili relativnoj snazi. Apsolutna snaga izražena je kao kvadrat ms podeljen brojem oscilatornih ciklusa u sekundi (jedinica je ms^2/Hz). Relativna snaga se procenjuje kao procenat ukupne snage *HRV*, izražava se normalnim jedinicama (nu) i deli apsolutnu snagu za određeni frekventni opseg sa sumiranom apsolutnom snagom *LF* i *HF* opsega.

ULF opseg ($\leq 0,003$ Hz) obuhvata fluktuacije u vremenskom intervalu između sukcesivih srčanih otkucaja u periodu registrovanja od 5 minuta do 24 h i detektuje se korišćenjem 24 h snimaka EKG (Kleiger et al., 2005).

VLF opseg (0,0033 - 0,04 Hz) obuhvata ritmove oscilacija trajanja između 25 i 300 s.

LF opseg (0,04 - 0,15 Hz) obuhvata ritmove oscilacija u trajanju od 7 do 25 s. Na njegovu vrednost utiču aktivnost simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema, kao barorefleksorska aktivnost.

Na *HF* ili respiratorni opseg (0,15 - 0,40 Hz) utiče frekvencija respiracije od 9 do 24 respiratornih ciklusa u minutu. *HF* opseg odražava aktivnost parasimpatičkog nervnog sistema i potpuna blokada vagalne aktivnosti farmakološkim agensima praktično eliminiše *HF* oscilacije. Uticaj respiratornog ciklusa ogleda se u promenama vrednosti srčane frekvencije koje se javljaju u različitim fazama respiratornog ciklusa - srčana frekvencija raste tokom faze inspirijuma i smanjuje se tokom ekspirijuma. Snižene vrednosti *HF* opsega javljaju se u stanjima stresa i anksioznosti.

Odnos snage *LF* i *HF* može se koristiti u cilju procene odnosa između aktivnosti simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema u kontrolisanim uslovima. Pretpostavka na kojoj počiva *LF/HF* odnos je da na *LF* snagu utiče aktivnost simpatičkog, a na *VF* aktivnost parasimpatičkog nervnog sistema. Iz navedenog sledi da nizak odnos *LF/HF* odražava parasimpatičku dominaciju dok visok odnos *LF/HF* ukazuje na simpatičku dominaciju (Shaffer and Ginsberg, 2017).

Ukupna snaga spektralne gustine predstavlja zbir energija u *ULF*, *VLF*, *LF* i *HF* opsezima za 24 h signal i *LF* i *HF* opsezima kratkotrajnih signala (Shaffer, 2014; McCraty, 2014; Zerr, 2014).

Poslednju grupu obuhvataju nelinearna merenja kojima se vrši kvantifikacija nepredvidljivosti vremenskih serija signala (Shaffer and Ginsberg, 2017).

Tokom kratkoročnih merenja (do 5 minuta) na osnovu dobijenog EKG signala možemo pratiti odnos između simpatičke i parasimpatičke grane autonomnog nervnog sistema, regulatorne mehanizme kontrole srčane frekvencije preko respiratorne aktivnosti, baroreceptorski refleks i ritmičke promene u vaskularnom tonusu. Budući da je odnos između aktivnosti simpatičkog i parasimpatičkog sistema veoma kompleksan i nelinearan, *LF/HF* odnos neće uvek predstavljati indikator ravnoteže unutar autonomnog nervnog sistema, naročito

ukoliko u obzir uzmemo uticaj koji na navedeni odnos imaju i kardiovaskularni, centralni nervni i endokrini sistem (Shaffer 2014; McCraty, 2014; Zerr, 2014).

Uticaj procesa starenja na *HRV* bio je predmet istraživanja više studija, koje su dobijale oprečne rezultate, tako da je još uvek nedovoljno poznata dinamika promena kojoj podležu parametri *HRV* tokom godina života ispitanika (De Meersman and Stein, 2007; Voss *et al.*, 2015; Choi, Cha and Park, 2020).

2. PREDMET I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja:

1. Unapređenje dizajna optičkog senzora za kontinuirano, neinvazivno merenje talasnog oblika arterijskog protoka krvi
2. Matematička obrada snimljenih signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi korišćenjem nelinearne analize fluktuacije signala i spektralne analize
3. Utvrđivanje odnosa parametara linearne i nelinearne analize dobijenih signala u funkciji starosti ispitanika
4. Utvrđivanje vrednosti parametara praćenja procesa starenja kardiovaskularnog sistema u odnosu na starosne kategorije zdravih ispitanika, pripadnika opšte populacije
5. Poređenje kardiovaskularne i biološke starosti ispitanika

3. ISPITANICI I METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je sprovedeno u periodu od septembra 2019. godine do aprila 2021. godine u Laboratoriji za biomedicinske senzore i modelovanje u hemodinamici, Instituta za biofiziku u medicini Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Svaki ispitanik dao je pismeni pristanak za učešće pre uključenja u istraživanje. Studija je odobrena od strane Etičke komisije Medicinskog fakulteta u Beogradu, u okviru naučnog projekta III 41002 „Akutni koronarni sindrom: istraživanje vulnerabilnosti plaka, krvi i miokarda, optimalno lečenje i određivanje prognostičkih faktora“ broj 1550/IX-8. Takođe, svi ispitanici su nekoliko dana pre sprovedenih merenja bili detaljno informisani, u pismenoj formi o cilju i načinu sprovođenja istraživanja, kao i o mogućim rizicima.

3.1 Ispitanici

U studiji je učestvovalo 120 zdravih ispitanika muškog i ženskog pola starosti između 20 i 70 godina. Nakon tehničke provere snimljenih signala, broj ispitanika u ispitivanoj populaciji iznosio je 119, ženskog pola (n=60) i muškog pola (n=59).

Ispitivana populacija je na osnovu kriterijuma od interesa za podeljena na različite grupe.

Prva podela ispitanika izvršena je na osnovu njihove starosti, pri čemu su formirane dve klasifikacije. Na osnovu starosti ispitanika u kom se učestalost pojave simptoma vaskularnih oboljenja izrazito povećava, ispitanici su bili podeljeni na dve grupe (Lloyd-Jones *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2020; Mohanty *et al.*, 2021): ispitanike mlađe od 50 godina (n=84) i ispitanike starije od 50 godina (n=35). Podela ispitanika na starosne kategorije izvršena je takođe i na osnovu demografskih karakteristika (Petry, 2002; Thomas, Mitchell and Woods, 2018) na: mlađe odrasle starosti do 35 godina (n=53), srednjovečne odrasle starosti 35 do 55 godina (n=44) i starije odrasle starosti preko 55 godina (n=22).

Drugi kriterijum podele ispitivane populacije na grupe bio je postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda. Na osnovu postojanja navedene navike svi ispitanici su bili podeljeni na: grupu pušača (n=28) i grupu nepušača (n=91).

Treći kriterijum podele ispitivane populacije na grupe bio je učešće u doziranoj, kontinuiranoj i organizovanoj fizičkoj aktivnosti. Na osnovu anamnestičkih podataka dobijeni su podaci o učestvovanju ispitanika u sportskim aktivnostima, prema kojima su ispitanici bili podeljeni na grupe: sportista (n=32), rekreativnih vežbača (n=18) i fizički neaktivnih ispitanika (n=69). Kriterijumi za uključivanje u grupu sportista bili su: da je ispitanik sportista nacionalne selekcije, koji se minimalno pet godina aktivno, takmičarski bavi sportom, učestvuje na nacionalnim i internacionalnim takmičenjima i da tokom nedelje trenira najmanje 15 sati. Kriterijum za uključivanje ispitanika u grupu rekreativnih vežbača bio je da se ispitanik bavi programiranom, kontrolisanom i individualno doziranom fizičkom aktivnošću kumulativno do 10 sati tokom nedelje (Solberg *et al.* 2015).

3.2 Dizajn fotopletizmografskog senzora za kontinuirano i neinvazivno merenje arterijskog talasnog oblika protoka krvi

3.2.1 Patentirana verzija fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi

Dizajn senzora

U Laboratoriji za biomedicinske senzore i modelovanje u hemodinamici, Instituta za Biofiziku Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, razvijen je i patentiran optički senzor za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi, čija je aktivnost zasnovana na fizičkom principu refleksione fotopletizmografije (Žikić, 2008). U cilju snimanja talasnih oblika arterijskog protoka krvi, senzor je potrebno postaviti na površinu kože, na unapred određenim tačkama na kojima je udaljenost arterijskog krvnog suda na kom se snimanje vrši 8 do 10 mm od površine kože. U studiji sprovedenoj u cilju validacije navedenog senzora, predodređene tačke za snimanja bile su regije iznad projekcije brahijalne arterije, spoljašnje karotidne arterije, temporalne arterije i femoralne arterije (sve navedene tačke su testirane bilateralno). Ideja korišćenja navedenog senzora bila je simultano posmatranje talasnog oblika arterijskog protoka krvi i uticaja različitog položaja tela na izgled talasnog oblika (Žikić, 2008). Dizajn navedenog senzora obuhvatao je jednu infracrvenu (IC) diodu (*OP240D*, *Optek*, *TT Electronics*, *Woking GB*) koja je korišćena kao svetlosni izvor i jedan fototranzistor (*LPT85A*, *Siemens AG*, *Munich, Germany*), koji je imao ulogu fotodetektora. Fototranzistor je detektovao spektar svetlosti reflektovan od strane eritrocita unutar pulsatilnog arterijskog protoka krvi kao i više statičnih signala (poput venskih i tkivnih signala).

U toku procesa snimanja talasnih oblika arterijskog protoka krvi u ležećem položaju korišćenjem navedenog senzora, primećena je pojava artefakta uslovljenih kontrakcijom mišića koji okružuju arteriju na kojoj se snimanje vrši. Artefakti nisu uočeni na poziciji iznad temporalne arterije, dok su se na preostale tri pozicije pojavljivali, sa navećom učestalošću u poziciji iznad spoljašnje karotidne arterije. Navedeni artefakti nastajali su usled kontrakcije pomoćnih respiratornih mišića, koji su menjali položaj navedene arterije, otežavajući na taj način dobijanje signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi pogodnog za dalju matematičku analizu. Navedeni problem uslovio je potrebu za daljim razvijanjem novog dizajna senzora, čijom upotrebom ne bi dolazilo do pojave artefakta, te bi dobijeni signal mogao biti korišćen za dalje matematičke analize.

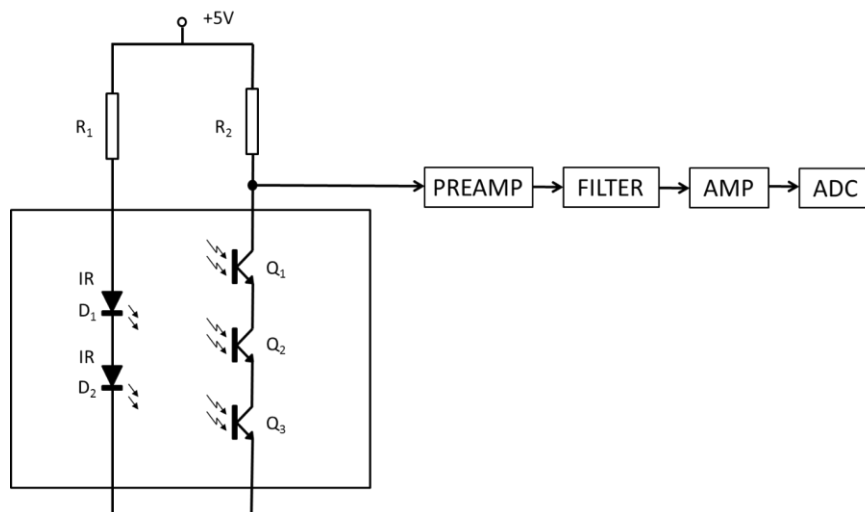
3.2.2 Razvoj unapređenog dizajna fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi

Jedan od glavnih izazova tokom višeminutnog snimanja talasnog oblika arterijskog protoka krvi bio je postizanje i održavanje optimalne povezanosti senzora za kožu ispitanika iznad projekcije arterije na kojoj se snimanje vrši bez dodatne pomoći medicinskog osoblja. Kako bismo doprineli smanjenju artefakta na dobijenim signalima, koji nastaju usled kontrakcije mišića koji okružuju arteriju u toku snimanja, osmislili smo novi dizajn konstrukcije kola senzora, zasnovan na našoj prethodno razvijenoj i patentiranoj verziji (Žikić, 2008). Novi dizajn omogućava jednostavno pozicioniranje fotopletizmografskog senzora na površinu kože

ispitanika u regiji iznad projekcije zajedničke karotidne arterije i dugotrajno, višeminutno snimanje signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi pogodnog za dalju matematičku analizu (Djuric *et al.*, 2017).

3.2.2.1 Dizajn unapređene verzije fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi

Za potrebe ovog istraživanja osmišljen je i razvijen unapređeni dizajn fotopletizmografskog senzora za kontinuirano i neinvazivno merenje talasnog oblika arterijskog protoka krvi, koji eliminiše artefakte uslovljene promenom položaja krvnog suda tokom faza respiracije, nastale usled kontrakcije pomoćne respiratorne muskulature (Djuric *et al.*, 2017). U unapređenom dizajnu senzora, kao izvor svetlosti korišćene su dve serijski povezane IC diode (D1 i D2 na shematskom nacrtu, Slika 8). Kao detektori promene intenziteta svetlosti korišćena su tri serijski vezana silikonska NPN fototranzistora (Q1, Q2 i Q3 na shematskom nacrtu, Slika 8). Navedene komponente su poređane u dva reda unutar kvadratnog kalupa dimenzija 28 x 28 mm (Slika 9). Ovim rasporedom optičkih komponenti u senzoru fluks IC svetlosti koji apsorbuje krv kao i detektovani fluks emitovan iz krvi usled pokreta arterije se ne menjaju, jer detekciju fluksa emitovanog iz krvi vrše tri linijski povezana fototranzistora koja su pod pravim uglom orijentisana u odnosu na arterijski krvni sud. Prednje strane optičkih komponenti okrenute su ka dnu kalupa, dok je zadnja strana komponenti prekrivena hipoalergijskim silikonom, u cilju održavanja stabilne povezanosti navedenih komponenti. Na ovaj način omogućeno je da površina senzora u potpunosti naleže na kožu ispitanika. Izolovanjem elektronskih delova u senzoru i njihovim uranjanjem u hipoalergijski silikon postignuta je galvanska izolacija čitavog sistema u odnosu na telo ispitanika. Kao rezultat takve izolacije, svi snimljeni signali su bili bez elektromagnetnog šuma i artefakata. Artefakti nastali usled uticaja veštačkog osvetljenja u prostoriji u kojoj je vršeno snimanje uspešno su eliminisani pomoću zareznog filtera od 50 Hz.



Slika 8. Shematski nacrt dizajna senzora (prikazan u pravougaoniku) za kontinuirano i neinvazivno snimanje arterijskog talasnog oblika protoka krvi sa blok dijagramom elektronskog modula.

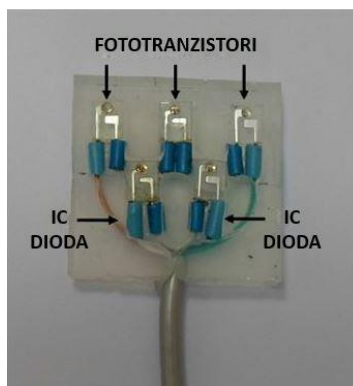
D₁, D₂ - IC diode *OP240D*, *AlGaAs Infrared Emitting Diode 890 nm*, *Optek, Carrollton, Texas, USA*

Q₁, Q₂ i Q₃ – Fototranzistori *SDP8476–201*, *Honeywell, Charlotte, North Carolina, USA*

PREAPM – Predpojačivač signala

AMP – Pojačivač signala

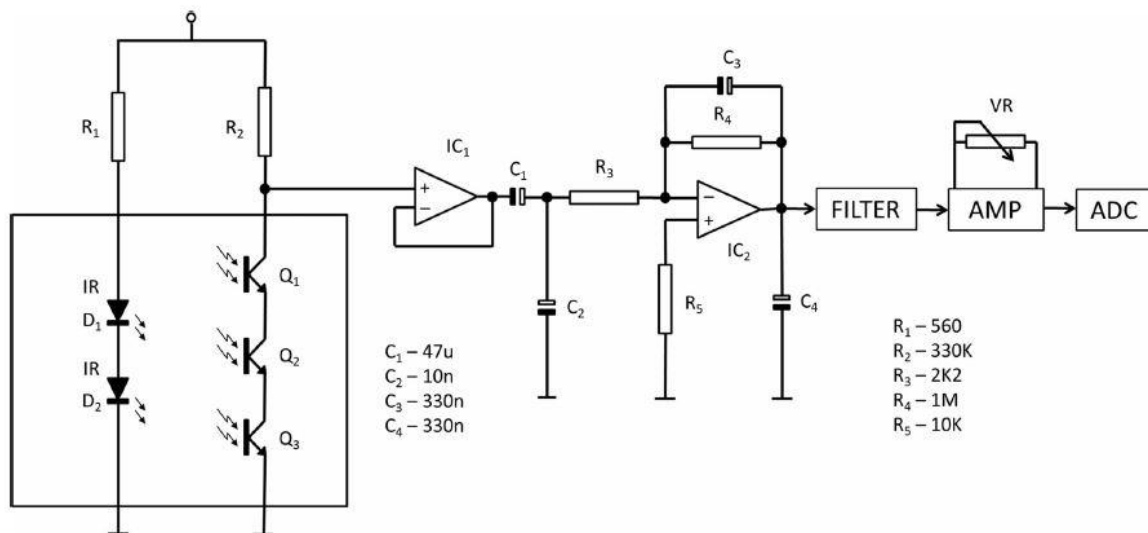
ADC – Analogno digitalni konvertor



Slika 9. Komponente unapredene verzije fotopletizmografskog senzora (tri serijski vezana fototranzistora i dve IC diode) raspoređene unutar kvadratnog silikonskog kalupa 28 x 28 mm (publikovano u Djurić B, *et al.* (2017))

3.2.2.2 Dizajn kola unapredene verzije fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi

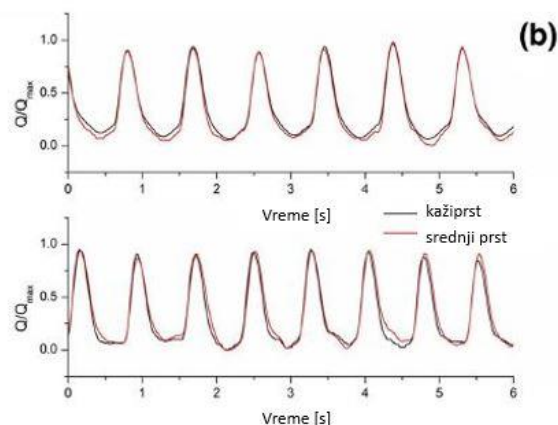
Infracrvene diode i otpornik od 560 Ω (Slika 10, R1) bili su povezani na jednosmerni napon od 5 V. Takođe, serijski povezani fototranzistori i otpornik od 330 K Ω (Slika 10, R2) bili su povezani na jednosmerni napon od 5 V. Signal dobijen sa fototranzistorskog kolektora je unapred pojačan amortizovanim pojačivačem (Slika 10, IC1). Nakon pojačanja od $G = 500$ (Slika 10, IC2), signal je filtriran korišćenjem niskopropusnog filtera sa gornjom graničnom frekvencijom od 100 Hz i sa zareznim filterom od 50 Hz. Signal dobijen nakon filtriranja je dodatno pojačan promenljivim pojačalom. Dobitak $G = 1-100$ je ručno podesiv na samom uređaju promenom vrednosti otpornika (Slika 10, VR). Sve opisane komponente su integrisane na štampanu ploču (*printed circuit board - PCB*). Svi otpornici su imali 1/4 V 1% metalnog filma. Koristili smo TLC272 (Slika 10, IC1 i IC2) sa malim nivoom šuma pojačala. Štampana ploča i kartica za akviziciju signala bili su smešteni u aluminijumsku kutiju. Kolo je projektovano za 5 V operacija pojedinačnog snabdevanja. Senzor je bio povezan sa elektronikom uređaja pomoću koaksijalnog kabla.



Slika 10. Shema električnog kola unapredene verzije fotopletizmografskog senzora sa predpojačalom
 IC1, IC2 – amortizovani pojačivači; D1, D2 - IC diode; Q1, Q2 i Q3 - fototranzistori; R1 - R5 - otpornici; (publikovano u Djurić B, *et al.* (2017))

3.2.2.3 Kalibrisanje unapredene verzije fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi

Za potrebe kalibrisanja unapredene verzije fotopletizmografskog senzora odabran je komercijalni fotopletizmografski uređaj. U prvom koraku procesa kalibrisanja, signal dobijen sa našeg senzorskog uređaja, koji je bio postavljen na srednji prst leve šake ispitanika, kalibrisan je u odnosu na signal primljen sa komercijalnog fotopletizmografa (*Finger plethysmograph, Lafayette Instrument Co, Lafayette, USA* Slika 11a) postavljenog na kažiprst leve šake istog ispitanika. U drugom koraku procesa kalibrisanja, zamenili smo položaj gore navedenih senzora i izvršili dodatna podešavanja na našem uređaju, ukoliko je za tim bilo potrebe. Na grafikonu u okviru slike 11b možemo uočiti da se dva snimljena signala gotovo potpunosti preklapaju. Manje varijacije u talasnim oblicima, posebno uočljive na kraju srčanog ciklusa, uzrokovane su različitim geometrijskim postavkama krvnih sudova na različitim prstima, međutim, u oba slučaja talasne oblike karakterišu iste zakrivljenosti. Nakon kalibracije sprovedene na opisan način senzor je bio adekvatno pripremljen za dalju upotrebu i mogao se koristiti za snimanje talasnih oblika arterijskog protoka krvi bez dodatnih podešavanja.



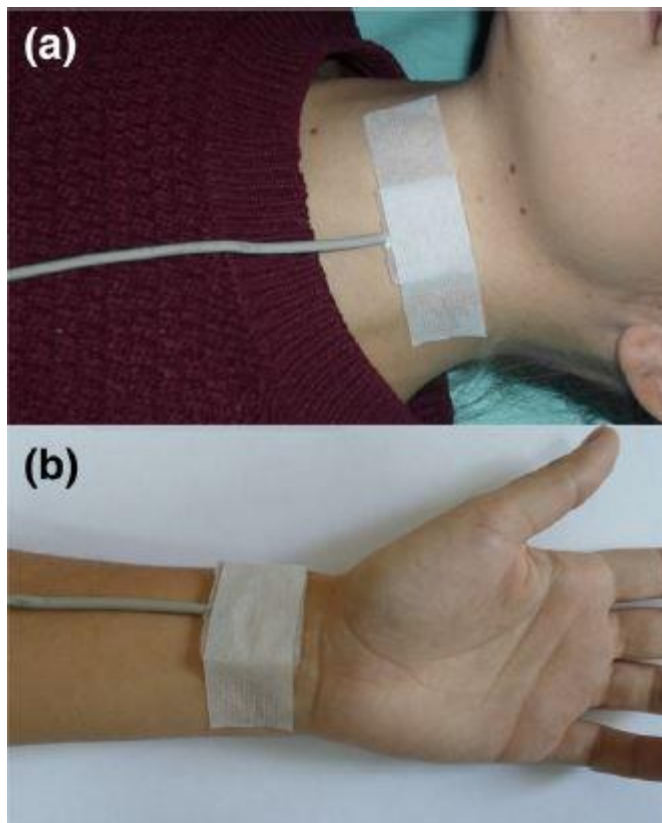
Slika 11. a) Položaji komercijalizovanog fotopletizmografskog uređaja i našeg unapređenog fotopletizmografskog senzora (kažiprst i srednji prst leve šake ispitanika) tokom procesa kalibrisanja.

b) Grafički prikaz talasnih oblika protoka krvi snimljenih tokom dve postavke (publikovano u Djurić B, *et al.* (2017))

3.2.2.4 Testiranje unapređene verzije fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi

Nakon uspešno obavljenog procesa kalibrisanja, unapređena verzija optičkog senzora je testirana na uzorku od deset zdravih volontera, muškog i ženskog pola, uzrasta od 25 do 60 godina. Za potrebe testiranja funkcionalnosti unapređene verzije senzora su kod svih volontera izvršena snimanja talasnog oblika arterijskog protoka krvi na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji (Slika 12a), levoj femoralnoj i levoj radijalnoj arteriji (Slika 12b) (Djuric *et al.*, 2017). Unapređena verzija optičkog senzora je bila postavljena na površinu kože iznad projekcije navedenih arterija. Mesto postavljanja optičkog senzora bilo je procenjeno na osnovu palpacije pulsa navedenih arterija. Na mestu najjačeg osećaja pulsacija postavljan je senzor, tako da su IC

diode i fototranzistori bili u direktnom kontaktu sa kožom ispitanika. Senzor je za površinu kože bio pričvršćen papirnim medicinskim flasterom (*Hartmann Omnipor, Germany*, Slika 12 a, b).



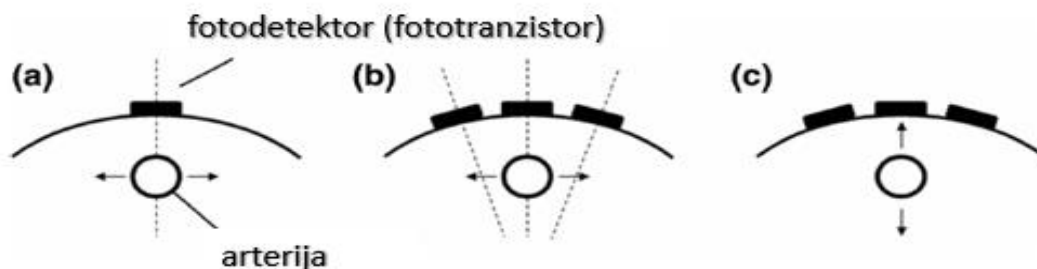
Slika 12. Položaj unapređene verzije optičkog senzora tokom snimanja talasnog oblika arterijskog protoka krvi u regiji (a) leve zajedničke karotidne arterije i (b) leve radijalne arterije. Senzor je za površinu kože ispitanika pričvršćen pomoću papirnog medicinskog flastera (publikovano u Djurić B, *et al.* (2017))

Arterijski protok krvi je bio neprekidno sniman u trajanju od pet minuta. Snimanje signala na zajedničkoj karotidnoj i femoralnoj arteriji je vršeno u ležećem položaju ispitanika, dok je snimanje signala na radijalnoj arteriji vršeno u sedećem položaju. Snimljeni signali dobijeni sa senzora su bili prikazani u realnom vremenu na monitoru ekrana.

Korišćene IC diode imale su zračenje od $0,40 - 1,20 \text{ mV/cm}^2$ pri maksimalnom intenzitetu struje od $I_f = 20 \text{ mA}$. Tokom perioda snimanja od 5 minuta intenzitet struje kroz obe IC diode iznosio je $I_f = 3,36 \text{ mA}$, pri čemu je emitovana energija je bila manja od $0,06 \text{ J/cm}^2$ i nije mogla proizvesti bilo kakav rizik po zdravlje ispitanika, kao ni termički efekat koji bu uzrokovao lokalno zagrevanje i diskomfor ispitanika.

Prvobitno patentirana verzija senzora (Slika 13a), sa jednim fotodetektorom (fototranzistorom) pokazivala je nedostatak u vidu pojave artefakta na snimljenim signalima, usled kontrakcija mišića koji okružuju arteriju, što je naročito uočljivo prilikom snimanja u regiji zajedničke karotidne arterije (uticaj kontrakcije respiratorne muskulature). Unapređeni dizajn senzora korišćenjem tri linijski povezana fototranzistora omogućio je njihovu orijentaciju pod pravim uglom u odnosu na osu arterije na kojoj se merenje vrši (Slika 13 b i 13c). Navedeni dizajn senzora omogućio je adekvatan položaj tri linijski vezana fototranzistora u odnosu na

arteriju koja se pulsatilno longitudinalno kreće tokom svakog srčanog ciklusa i čije je kretanje dodatno modifikovano kontrakcijom respiratorne muskulature. Na taj način eliminisano je postojanje artefakta poreklom od kontrakcija muskulature koja okružuje arteriju na kojoj se vrši snimanje.



Slika 13. Shematski prikaz položaja arterije i pomeranja u odnosu na senzor sa (a) jednim fototranzistorom, (b) tri fototranzistora i (c) pomeranja arterije tokom faza respiracije

3.3 Priprema ispitanika za snimanje signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi pogodnog za matematičku analizu

Pre pristupanja procedurama merenja bilo je neophodno utvrditi da li ispitanici zadovoljavaju sledeće kriterijume: dobro opšte stanje ispitanika, uredan nalaz fizikalnog pregleda po sistemima, odsustvo konzumiranja psiho-aktivnih supstanci, odsustvo konzumiranja bilo kakve terapije, arterijski krvni pritisak unutar fizioloških vrednosti definisanih od strane Američkog koledža kardiologije (srednja vrednost sistolnog pritiska u toku dana ≤ 130 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska ≤ 80 mmHg), odsustvo drugih kardiovaskularnih oboljenja, diabetes melitusa, metaboličkog sindroma, drugih hroničnih nezaraznih bolesti i karcinoma (Bakris, Ali and Parati, 2019).

Sva ispitivanja i merenja bila su vršena u prepodnevnom časovima u prostorijama Laboratorije za medicinu sporta i terapije vežbanjem Instituta za medicinsku fiziologiju i Laboratorije za biomedicinske senzore i modelovanje u hemodinamici, Instituta za biofiziku u medicini Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Vremenski interval u kom su merenja vršena bio je između 8:00 i 11:00 časova, kako bi se izbegli eventualni uticaji cirkadijalnog ritma na merene parametre. Sva merenja su bila sprovedena u strogo kontrolisanim ambijentalnim uslovima: temperaturi komfora između 18 i 22 °C, atmosferskom pritisku od 760 mmHg i relativnoj vlažnosti vazduha do 60%. Za sva merenja uvek su bili korišćeni isti instrumenti od strane istog istraživača, čime je izbegnuto postojanje razlike u interpersonalnim interpretacijama dobijenih rezultata merenja.

3.3.1 Fizikalni pregled ispitanika

Procedura merenja otpočinjala je prikupljanjem osnovnih anamnestičkih podataka od strane ispitanika, kako bi se utvrdila starost ispitanika u trenutku merenja i postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda. Nakon toga su svi ispitanici bili podvrgnuti opštem fizikalnom pregledu po sistemima (glava, vrat, grudni koš, abdomen i lokomotorni sistem) metodama inspekcije, perkusije, palpacije i auskultacije, čime je bilo isključeno postojanje isključujućih kriterijuma za učestvovanje u studiji.

Tokom fizikalnog pregleda svim ispitanicima je bio određen arterijski krvni pritisak korišćenjem sfingomanometra (*GIMA S.p.a. Gessate, Italy*) na nivou leve i desne brahijalne arterije. Ispitanici kod kojih je bila uočena vrednost sistolnog arterijskog pritiska veća od 135 mmHg i dijastolnog veća od 85 mmHg, kao i razlika arterijskog krvnog pritiska između leve i desne strane veća od 10 mmHg, bili su isključeni iz daljeg istraživanja. Odstupanje graničnih vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska za 5 mmHg u odnosu na preporuke dnevnih vrednosti arterijskog pritiska datih od strane Američkog koledža kardiologije, učinjeno je zbog mogućnosti postojanja „sindroma belog mantila“ prilikom pregleda, kada je iz anamnestičkih podataka utvrđeno da ispitanici u kućnim uslovima mere vrednosti arterijskog pritiska koje su u saglasnosti sa preporukama. Za potrebe istraživanja bila je korišćena veća izmerena vrednost.

3.3.2 Antropometrijska merenja

Telesna visina ispitanika (TV) određivana je korišćenjem uputstva iz Internacionalnog biološkog programa (*IBP- International Biological Programme*), koji sadrži standardizovanu listu antropometrijskih mera koje se određuju prema uniformnoj proceduri (Weiner and Lourie, 1981). Prema datim uputstvima su tokom merenja TV svi ispitanici zauzimali sledeći položaj tela: sastavljene pete, položaj stopala u odnosu na pete divergentan pod uglom od 60 stepeni, sastavljene pete, jednako opterećene i ispružene noge, sa rukama opuštenim uz telo i glavom u uspravnom položaju. Za merenje TV korišćen je standardni laboratorijski visinometer (*Seca 214 Portable Stadiometer, Cardinal Health, USA*) koji predstavlja 215 cm dugačak graduisani, štap ugaonog profila sa pokretnim delom koji klizi celom dužinom visinomera. Na pokretnom delu se nalazi horizontalni nastavak koji se tokom merenja prislanja na fiksnu antropometrijsku tačku na temenu - *vertex* ispitanika. Vrednosti TV su direktno očitavane na otvoru horizontalnog nastavka. Očitane vrednosti su prema matematičkom pravilu zaokruživanja decimalnih brojeva, zaokruživane na najbližu vrednost, sa greškom od ± 1 cm.

Telesna masa ispitanika (TM), masa mišićnog tkiva i ukupni procenat telesnih masti (%BF) direktno su očitavani sa bioimpedacionog analizatora telesnog sastava (*InBody 230 Body Composition Analyzer, Seoul, Korea*), dok je ukupni procenat telesnih mišića preračunat deljenjem očitane vrednosti mase telesnih mišića i ukupne telesne mase ispitanika. Procedura merenja navedenih parametara zahtevala je da ispitanik stane bos na za to određena mesta na analizatoru i istovremeno postavi palčeve na elektrode predviđene za levu i desnu ruku. Nakon unošenja podataka o visini, polu i uzrastu ispitanika započinjao je proces merenja. Rezultati merenja dobijani su u štampanoj formi na standardizovanom formularu proizvođača (Prilog 1).

3.4 Neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi

Nakon završenih antropometrijskih merenja ispitanik je zauzimao ležeći položaj i palpatornom metodom izmerena je frekvencija pulsa *a. radialis*. Kada je utvrđeno da se frekvencija pulsa ispitanika nalazi u opsegu 60 -80/min postavljen je fotopletizmografski senzor za kontinuirano i neinvazivno merenje talasnog oblika arterijskog protoka krvi u regiji iznad leve zajedničke karotidne arterije. Leva zajednička karotidna arterija odabrana je zbog svoje anatomske dostupnosti i pripadnosti arterijama elastičnog tipa (Vlachopoulos *et al.*, 2010). Mesto plasiranja optičkog senzora se može razlikovati među ispitanicima usled anatomske varijacije položaja arterije i njenog nivoa bifurkacije. Tačno određivanje položaja postavljanja optičkog senzora bilo je određeno vizualizovanjem adekvatno dobijenog talasnog oblika na monitoru uređaja.

Fotopletizmografski senzor je potom fiksiran na koži ispitanika korišćenjem papirnog medicinskog flastera (*Hartmann Omnipor, Munich, Germany*). Sinhronizovano sa merenjem arterijskog protoka krvi sniman je i jednokanalni elektrokardiogram (EKG) postavljanjem tri elektrode na površinu grudnog koša, kao i arterijski protok krvi na levom kažiprstu, korišćenjem standardnog fotopletizmografskog senzora (*Finger plethismograph, Lafayette Instrument Co, Lafayette, USA*). Merenja su izvođena u ležećem položaju ispitanika u trajanju od 5 do 7 minuta, kako bi se obezbedio dugotrajan signal pogodan za dalju matematičku obradu. Tokom merenja uležećem položaju ispitanik je držao oči otvorene, nije razgovarao sa ispitivačem i bilo je savetovano da ne izvodi nagle pokrete u regiji gave i vrata i da se suzdrži od kašljanja, kihanja ili gutanja. Nakon merenja u ležećem, ispitanik je prelazio u stojeći položaj u kom se merenje dodatno nastavljalo u trajanju od 2 minuta, nakon stabilizacije signala.

3.5 Prikupljanje i čuvanje snimljenih signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi i EKG signala

Signali sa elektronskog modula senzora i EKG uređaja su bili digitalizovani u 12-bitnoj rezoluciji (*PCI-20428W, data-acquisition board, USA*) sa frekvencijom uzrokovanja od 1Khz.

Za monitoring signala i prikupljanje podataka korišćen je *LabView* program (*National Instruments, Austin, Texas, USA*). Signali su na zaštićenom računaru čuvani u formi *.dat* fajlova koji su dalje mogli biti obrađeni i transformisani korišćenjem statističkog programa *Origin 8.0* (*OriginLab Corporation, Northampton, USA*).

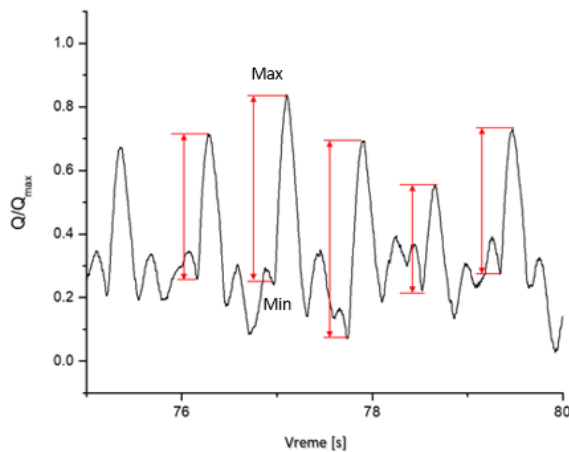
3.6 Obrada rezultata merenja

3.6.1 Priprema signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi za nelinearnu analizu fluktuacija signala

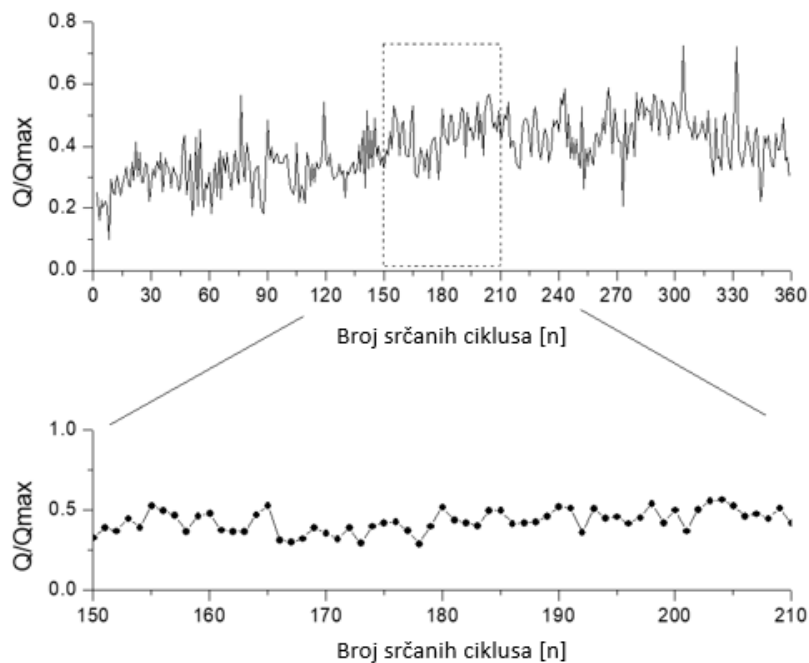
U cilju primene nelinearne analize fluktuacije signala na snimljene signale talasnog oblika arterijskog protoka krvi, bilo je neophodno prvo transformisati snimljeni signal.

Nakon modifikovanja signala *smoothing* funkcijom i normalizovanjem (deljenjem sa maksimalnom vrednošću), na signalu su određivane amplitude talasnog oblika arterijskog protoka krvi za svaki srčani ciklus, na minimum 256 srčanih ciklusa. Amplitude su određivane kao razlika maksimalne postignute vrednosti talasnog oblika i početka talasa (*foot-of-the-wave*).

Maksimalne dostignute vrednosti talasnog oblika određivane su korišćenjem *Peak analyzer* opcije u statističkom programu *Origin 8.0*. Nakon određivanja minimalne vrednosti talasa (*foot-of-the-wave*) za jedna srčani ciklus, minimalne vrednosti ostalih talasnih oblika određivane su na osnovu R zubca EKG signala (slika 14). Minimalne vrednosti su u sledećem koraku bile oduzimane od maksimalno dostignutih vrednosti talasnih oblika. Na osnovu dobijenih vrednosti razlike *Max-Min* konstruisan je novi signal amplituda talasnog oblika u funkciji broja srčanih ciklusa N (slika 15).



Slika 14. Određivanje maksimalne i minimalne dostignute vrednosti talasnog oblika arterijskog protoka krvi; Q/Q_{max} – amplituda protoka normalizovana u odnosu na maksimalnu amplitudu



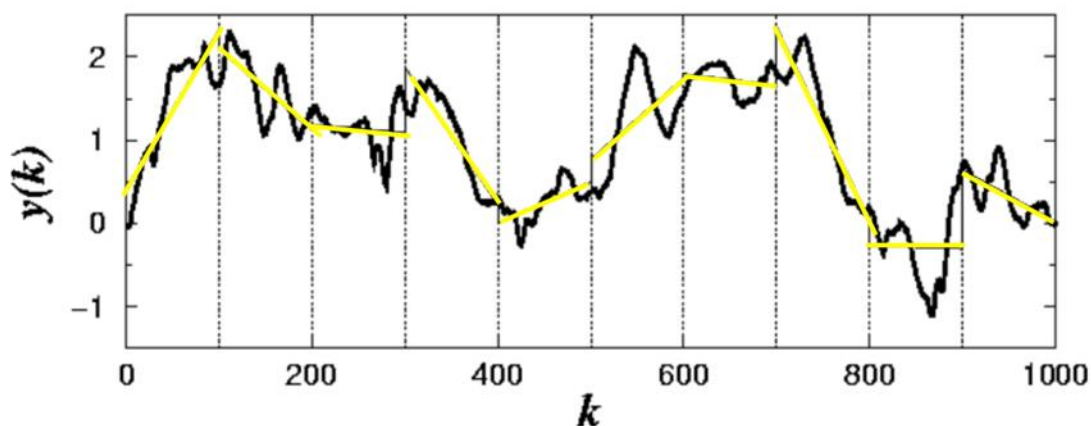
Slika 15. Signal amplituda talasnog oblika arterijskog protoka krvi u funkciji broja srčanih ciklusa

3.6.2 Analiza snimljenih signala arterijskih talasnih oblika protoka krvi

U sledećem koraku je signal amplituda talasnog oblika arterijskog protoka krvi u funkciji broja srčanih ciklusa bio analiziran modifikovanom procedurom nelinearne analize fluktuacije signala prilagošene za primenu na fiziološke signale - DFA (*Detrended Fluctuation Analysis*) metodom koju su u svojoj studiji predložili Peng i saradnici (Peng *et al.*, 1995).

Saglasno ovoj proceduri je prvo „integrisan“ niz z_i . Izračunata je srednja vrednost z_{sr} našeg niza z_i , a onda je formiran niz $y(k) = \sum_{i=1}^k (z_i - z_{sr})$. Dobijeni niz $y(k)$ izdelili smo u nepreklapajuće segmente dužine n . U svakom segmentu dužine n računali smo linearni lokalni trend - najbolju pravu $y_n(k)$ niza $y(k)$ u tom segmentu (slika 16). Zatim smo izračunali koren iz srednjeg kvadrata fluktuacija niza y od y_n na svih N segmenata dužine n prema formuli:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y(k) - y_n(k)]^2}$$

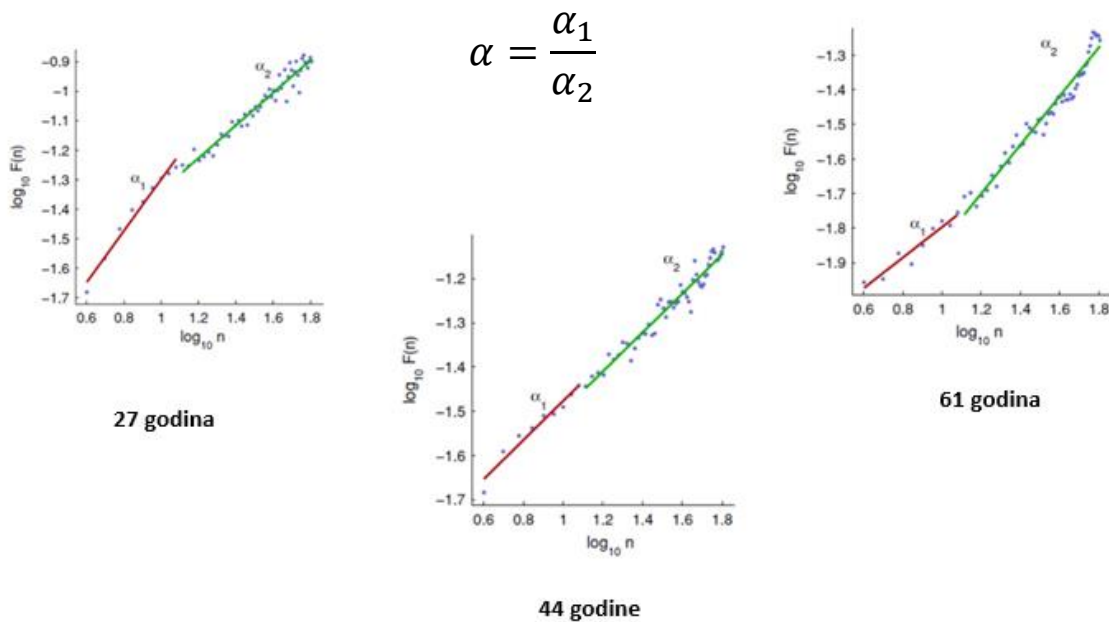


Slika 16. Izračunavanje linearnog lokalnog trenda - najbolje prave $y_n(k)$ niza $y(k)$ u segmentu signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi u funkciji broja srčanih ciklusa (preuzeto sa <https://archive.physionet.org/tutorials/fmnc/node5.html>)

Kako bi se utvrdilo postojanje i vrednosti skalirajućih eksponenti α_1 i α_2 predstavili smo grafički zavisnost $\log F(n)$ od $\log(n)$. Ako između $F(n)$ i n postoji stepena zavisnost oblika $F(n) = n^\alpha$, na grafikonu se dobija prava linija sa koeficijentom pravca α . Korišćenjem DFA metoda dobijaju se dva koeficijenta pravca. Koeficijent α_1 odgovara korelacijama na kratkim vremenskim rastojanjima. Koeficijent α_2 odgovara korelacijama na dugim vremenskim

rastojanjima. Očitavanjem vrednosti sa grafikona dobijenih nakon primene *DFA* metoda, ustanovili smo postojanje linearne zavisnosti na prvom delu grafikona (n između 4 i 15) i iz ove zavisnosti procenjivali vrednost skalarnog koeficijenta α_1 . Postojanje linearne zavisnosti utvrđeno je i na drugom delu grafikona (za $n > 15$) i iz ove zavisnosti smo procenjivali vrednost skalarnog koeficijenta α_2 . U sledećem koraku matematičke analize izračunat je njihov odnos $\alpha = \alpha_1/\alpha_2$.

DFA analiza je zatim primenjena korišćenjem *Matlab* programa, na sve signale amplituda talasnog oblika arterijskog protoka krvi u funkciji broja srčanih ciklusa, korišćenjem C koda iz *PhisioNet-a* (*MIT Laboratory for Computational Physiology, Cambridge, USA*). Nakon *DFA* analize svakog signala su dobijene su vrednosti skalarnih koeficijenata α_1 i α_2 . Sledeći korak bio je izračunavanje njihovog odnosa $\alpha = \alpha_1/\alpha_2$. Rezultati *DFA* analize jednog mladog, sredovečnog i starijeg ispitanika su predstavljeni na slici 17.



Slika 17. Rezultati nelinearne analize fluktuacije signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi mladog, sredovečnog i starijeg ispitanika

3.6.3 Izračunavanje odnosa brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju

Procena elastičnosti zida krvnih sudova određivana je na osnovu odnosa brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju ispitanika (v_s/v_t) u regiji iznad leve zajedničke karotidne arterije i na levom kažiprstu. Budući da rastojanje između leve komore i tačke snimanja signala iznad leve zajedničke karotidne arterije, odnosno kažiprsta, ostaje nepromenjeno, odnos v_s/v_t je moguće izračunati na osnovu odnosa vremenskog intervala između

trenutka početka faze sistole u levoj komori i trenutka registrovanja talasa arterijskog protoka krvi u regiji leve zajedničke karotidne arterije/kažiprsta u stojećem i ležećem položaju. Vreme prostiranja pulsog talasa je određivano od trenutka registrovanja R talasa EKG signala do trenutka registrovanja maksimuma amplitude talasnog oblika arterijskog protoka krvi (sa pretpostavkom da su pritisak i protok u fazi). Odnos brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju ispitanika određivano je prema formulama:

$$v_1 = \frac{ds_1}{dt_1}$$

$$v_s = \frac{ds_s}{dt_s}$$

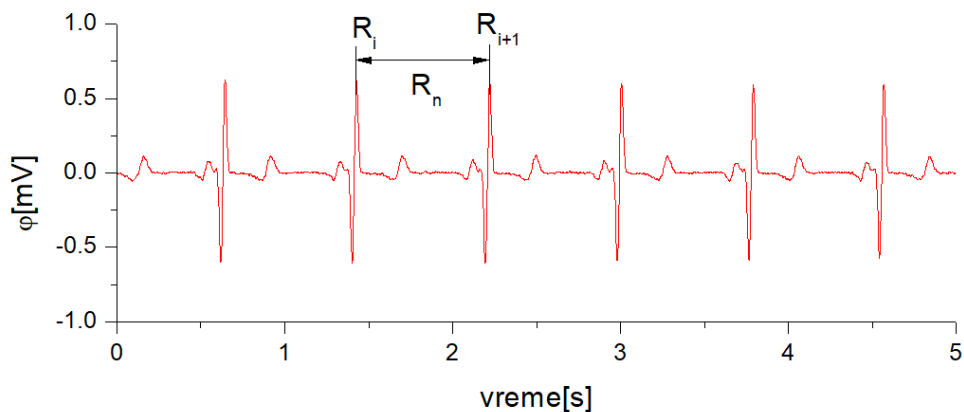
Budući da je $s_1 = s_s$ sledi:

$$v_s/v_1 = dt_1/dt_s$$

- v_1 - brzina prostiranja pulsog talasa u ležećem položaju
- v_s - brzina prostiranja pulsog talasa u stojećem položaju
- ds_1 - rastojanje koje pulsni talas pređe između leve komore i mesta snimanja signala u ležećem položaju
- ds_s - rastojanje koje pulsni talas pređe između leve komore i mesta snimanja signala u stojećem položaju
- dt_1 - vremenski period između trenutka nastupanja faze sistole u levoj komori i trenutka registrovanja talasa arterijskog protoka krvi u ležećem položaju
- dt_s - vremenski period između trenutka nastupanja faze sistole u levoj komori i trenutka registrovanja talasa arterijskog protoka krvi u stojećem položaju

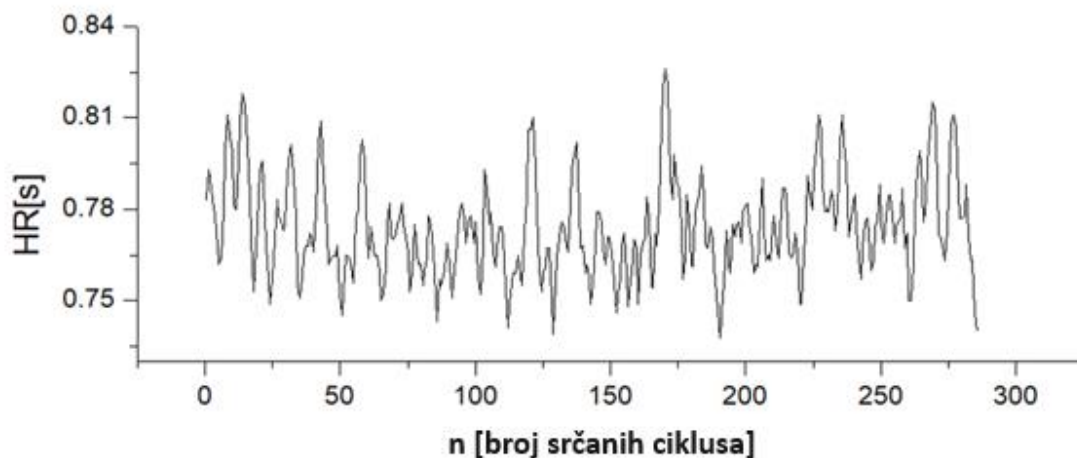
3.7. Analiza EKG signala

Svaki snimljeni EKG signal je prvo analiziran korišćenjem *Origin 8.0* programa, određivanjem vremenskog intervala između dva srčana ciklusa, kao vremenskog rastojanja između sukcesivnih R zubaca EKG signala: $R_n = R_{i+1} - R_i$ (Slika 18). Korišćenjem alata *Peak Analyzer* određivana je tačka za maksimalnu amplitudu svakog R zubca na vremenskoj osi.



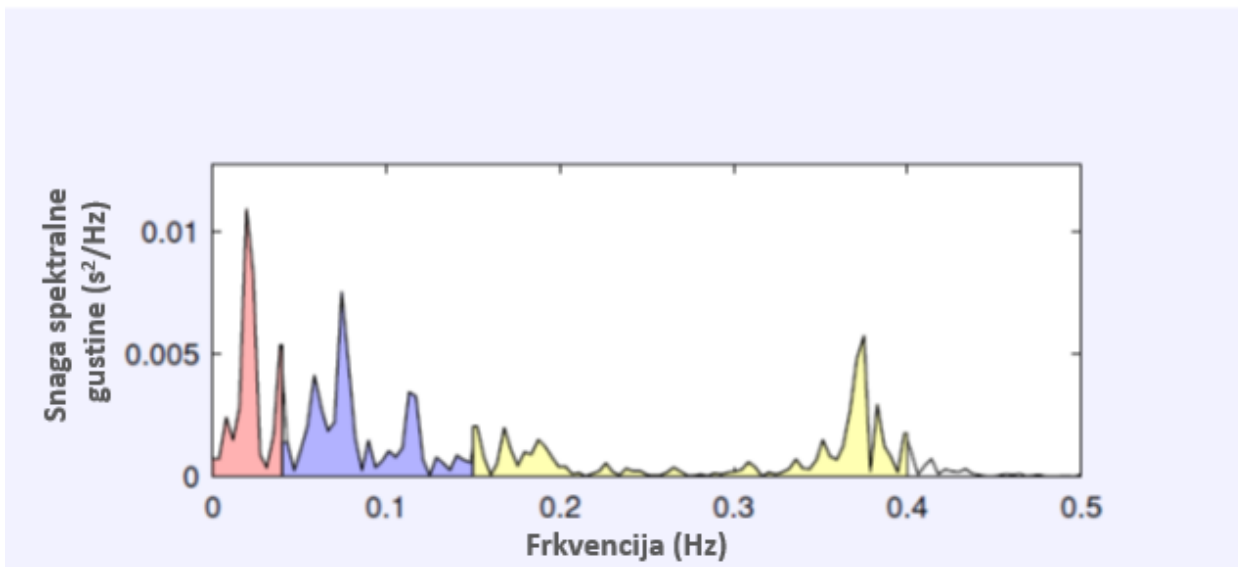
Slika 18. Određivanje vremenskog rastojanja između dva sukcesivna R zubca

Sledeći korak analize EKG signala bio je konstruisanje novog niza srčane frekvencije u funkciji od ukupnog broja srčanih ciklusa snimljenih na petominutnom signalu (n) (Slika 19).



Slika 19. Novi niz srčane frekvencije (HR – heart rate) u funkciji od ukupnog broja srčanih ciklusa snimljenih na petominutnom signalu (n)

U sledećem koraku urađena je spektralna analiza varijabilnosti srčane frekvencije. Na niz koji je imao najmanje 256 srčanih ciklusa primenjena *FFT* analiza (*fast fourier transform -FFT*). Određene su snage spektralne gustine za niske frekvencije (*low frequency - LF*) od 0,04 - 0,15Hz i visoke frekvencije (*high frequency - HF*) od 0,15 - 0,40Hz, nakon čega je određen i njihov odnos LF/HF (slika 20) (Lahiri, Kannankeril and Goldberger, 2008).



Slika 20. Određivanje snage spektralne gustine za: niske frekvencije (*low frequency - LF*) od 0,04 - 0,15Hz koji obuhvata ritmove oscilacija u trajanju od 7 do 25 s i na koji utiču aktivnost simpatičkog i parasimpatičkog nervnog sistema, kao baroreflektorska aktivnost. visoke frekvencije (*high frequency - HF*) od 0,15 - 0,40Hz i koji odražava funkciju parasimpatičkog nervnog sistema

3.8 Statistička analiza dobijenih podataka

Nakon procene normalnosti raspodele dobijenih podataka korišćenjem Kolmogorov - Smirnov testa, ukoliko je potvrđena normalnost raspodele podataka, u cilju procene statističke značajnosti razlike u registrovanim i izračunatim parametrima između ispitivanih grupa korišćeni su *t* test za dva nezavisna uzorka i analiza varijanse (ANOVA) sa LSD post hoc testom. Ukoliko normalnost raspodele podataka nije bila utvrđena za procenu značajnosti razlike registrovanih i izračunatih parametara koristila se neparametarska varijanta testa po Kruskal-Wallis-u.

Za konstruisanje trendova promene vrednosti parametara sa starenjem ispitanika korišćene su linearna funkcija:

$$y = a + bx$$

y - vrednost parametra koji se posmatra u odnosu na starost ispitanika

x - starost ispitanika

a - odsečak na y osi

b - koeficijent pravca

i eksponencijalna funkcija:

$$y = y_0 + Ae^{-\frac{x}{t}}$$

y - vrednost parametra koji se posmatra u odnosu na starost ispitanika

y_0 - pomeraj u odnosu na vrednost parametra jednaku 0

A - početna vrednost

x - starost ispitanika

t - vreme

U cilju procene prediktivnog uticaja faktora na ishode od značaja, korišćen je model logističke regresije. Ukoliko više parametara pokaže potencijalan prediktivni uticaj, primenjivan je model multiple regresije.

Dobijeni rezultati su prikazani tabelarim i grafičkim priložima. Statistički značajnom smatrala se vrednost $p < 0,05$, a statistički visoko značajnom vrednost $p < 0,01$.

4.REZULTATI

4.1 Grupe ispitanika

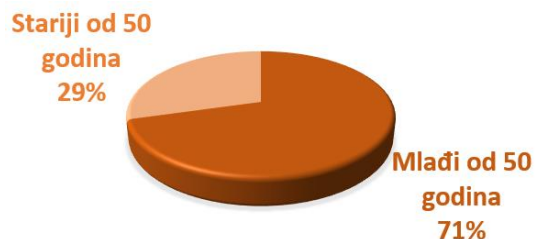
U studiji je učestvovalo 119 zdravih ispitanika, ženskog (n=60) i muškog (n=59) pola, uzrasta između 20 i 70 godina (Grafikon 1).



Grafikon 1. Zastupljenost ženskog i muškog pola u ispitivanoj populaciji

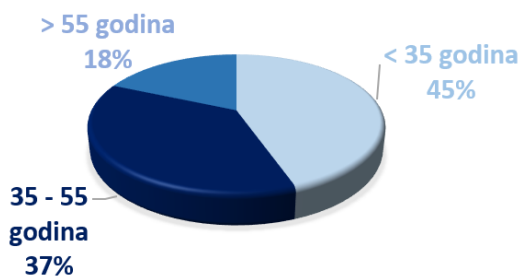
Podela ispitanika na uzrasne kategorije izvršena je na osnovu dva kriterijuma:

1. Ispitanici su bili podeljeni na dve grupe: ispitanike mlađe od 50 godina (n=84) i ispitanike starije od 50 godina (n=35) (Grafikon 2).



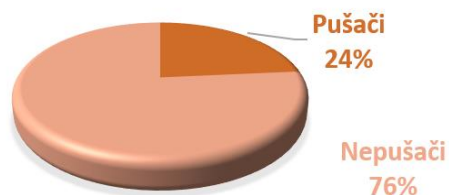
Grafikon 2. Zastupljenost ispitanika mlađih od 50 godina i starijih od 50 godina unutar ispitivane populacije

2. Ispitanici su bili podeljeni na tri grupe: mlađe odrasle, uzrasta do 35 godina (n=53), srednjovečne odrasle, uzrasta 35 do 55 godina (n=44) i starije odrasle, uzrasta preko 55 godina (n=22) (Grafikon 3).



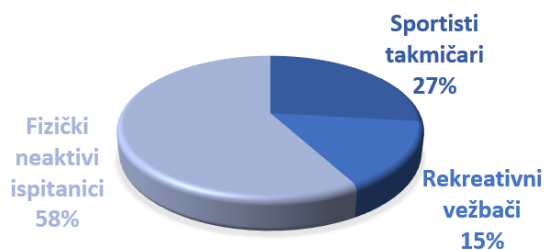
Grafikon 3. Zastupljenost ispitanika mlađih od 35 godina, između 35 i 55 godina i starijih od 55 godina unutar ispitivane populacije

Na osnovu postojanja navike konzumiranja duvanskih proizvoda ispitanici su bili podeljeni na grupu nepušača (n=91) i grupu pušača (n=28) (Grafikon 4).



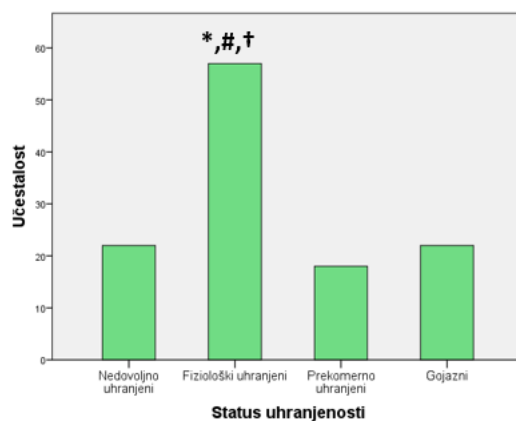
Grafikon 4. Zastupljenost pušača i nepušača unutar ispitivane populacije

Na osnovu učestvovanja u sportskim aktivnostima, ispitanici su bili podeljeni na grupu sportista takmičara (n=32), rekreativnih vežbača (n=18) i grupu fizički neaktivnih ispitanika (n=69), (Grafikon 5).



Grafikon 5. Zastupljenost sportista takmičara, rekreativnih vežbača i fizički neaktivnih ispitanika unutar ispitivane populacije

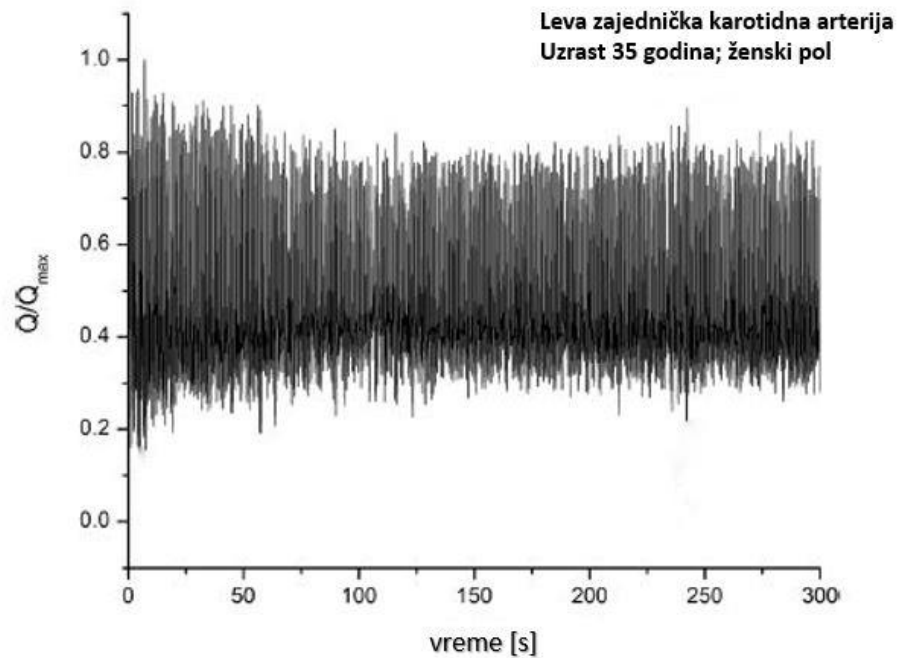
Prema vrednostima procenta telesnih masti, svi ispitanici su bili podeljeni u četiri grupe: nedovoljno uhranjeni (n=22), fiziološki uhranjeni (n=57), prekomerno uhranjeni (n=18) i gojazni (n=22) (Grafikon 6).



Grafikon 6. Zastupljenost nedovoljno uhranjenih, fiziološki uhranjenih, prekomerno uhranjenih i gojaznih ispitanika unutar ispitivane populacije; *p<0,05 u odnosu na nedovoljno uhranjene, #p<0,05 u odnosu na prkomerno uhranjene, †p<0,05 u odnosu na gojazne

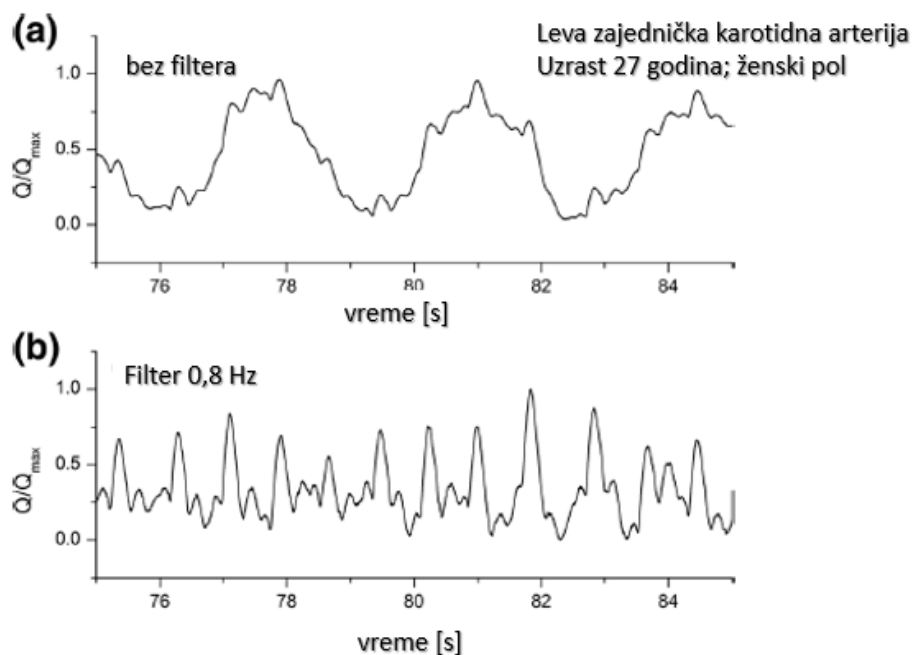
4.2 Testiranje unapređene verzije fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi

Višeminutni signali arterijskog protoka krvi dobijeni korišćenjem unapređene verzije senzora nisu pokazivali prisustvo artefakta poreklom od kontrakcija pomoćne respiratorne muskulature, te ponavljanje snimanja u cilju dobijanja signala adekvatnog za dalju analizu nije bilo potrebno.



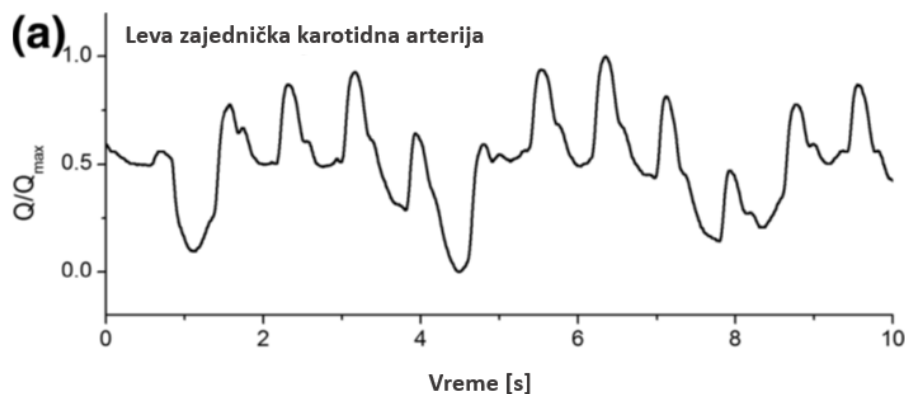
Grafikon 7. Talasni oblik arterijskog protoka krvi snimljen u regiji leve zajedničke karotidne arterije, tokom perioda od 5 minuta, kod ispitanice uzrasta 35 godina; Q/Q_{max} – amplituda protoka normalizovana u odnosu na maksimalnu amplitudu

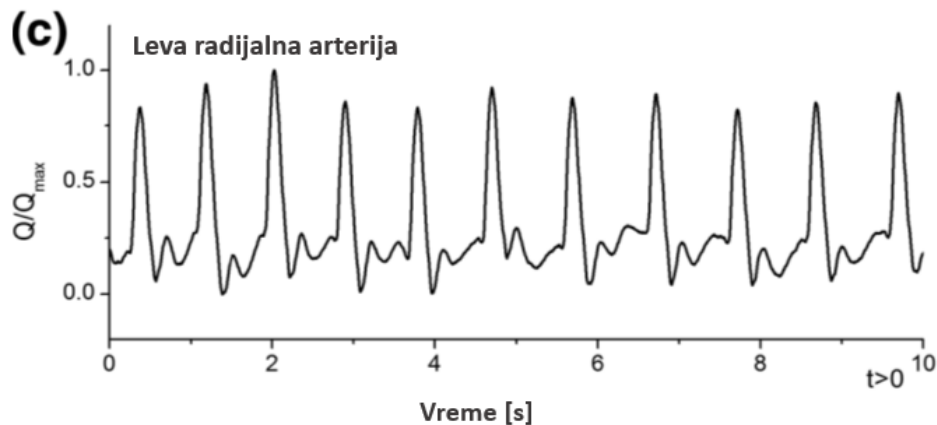
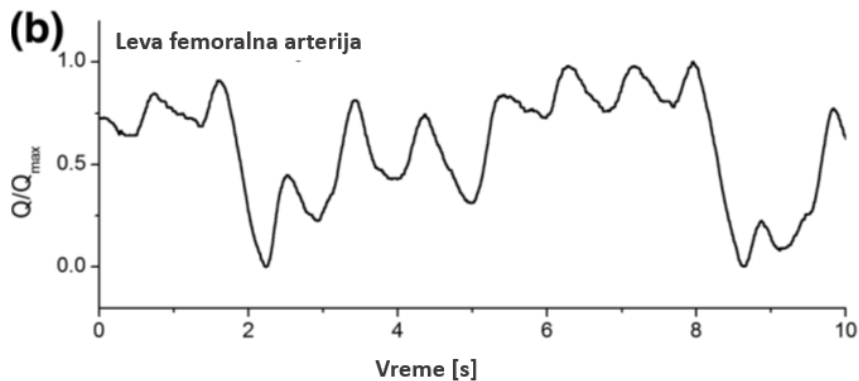
Na grafikonu 7 je prikazan talasni oblik arterijskog protoka krvi snimljen u regiji leve zajedničke karotidne arterije, tokom perioda od 5 minuta, u ležećem položaju, kod ispitanice uzrasta 35 godina. Na dobijenom signalu protoka ne uočavamo artefakte što ga čini adekvatnim za dalju matematičku obradu.



Grafikon 8. Uzorak talasnog oblika arterijskog protoka krvi leve zajedničke karotidne arterije: a) snimljeni signal modulisan disanjem i b) isti snimak nakon demodulacione obrade; Q/Q_{max} – amplituda protoka normalizovana u odnosu na maksimalnu amplitudu

Uzorak signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi leve zajedničke karotidne arterije, snimljen u ležećem položaju kod ispitanice ženskog pola, uzrasta 27 godina, u trajanju od 10 s, prikazan je na grafikonu 8. Na prikazanom uzorku signala (8a) može se uočiti modulacija signala izazvana disanjem. Signal je obradom u statističkom programu Origin 8, demodulisan respiratornom frekvencijom, čime je dobijen uzorak signala talasnog oblika arterijskog protoka krvi prikazan na grafikonu 8b. Dobijeni demodulisani signal nije pokazivao postojanje artefakta i bio je pogodan za matematičku analizu talasnog oblika.



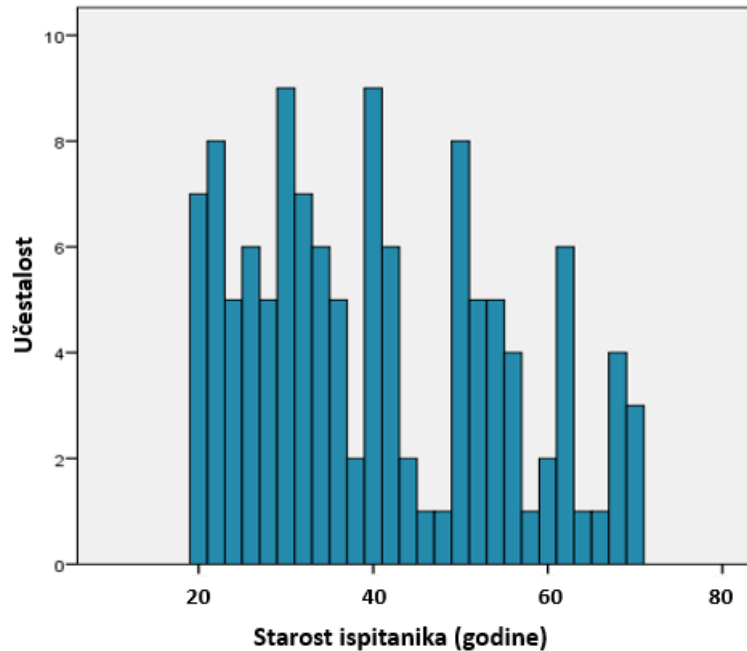


Grafikon 9. Talasni oblici arterijskog protoka krvi snimljeni: a) u regiji leve zajedničke karotidne arterije ispitanice stare 28 godina; b) u regiji leve femoralne arterije ispitanika muškog pola u srednjim četrdesetim godinama; c) u regiji leve radijalne arterije ispitanika muškog pola u 60-im godinama; Q/Q_{\max} – amplituda protoka normalizovana u odnosu na maksimalnu amplitudu

Na grafikonu 9 prikazani su talasni oblici snimljeni tokom testiranja unapređene verzije senzora na tri ispitanika koji pripadaju različitim uzrastnim kategorijama. Na grafikonu 9a prikazan je signal snimljen u regiji leve zajedničke karotidne arterije ispitanice stare 28 godina. Signal snimljen u regiji leve femoralne arterije kod ispitanika muškog pola u srednjim četrdesetim godinama prikazan je na grafikonu 9b. Signal zabeležen u regiji leve radijalne arterije kod ispitanika muškog pola u 60-im godinama prikazan je na grafikonu 9c. Talas refleksije izazvan bifurkacijom radijalne arterije jasno je vidljiv na snimljenom signalu.

4.3 Demografske karakteristike i antropometrijski parametri ispitanika

4.3.1 Demografske karakteristike i vrednosti antropometrijskih parametara prema polu ispitanika



Grafikon 10. Raspodela starosti ispitanika uključenih u studiju

Raspodela starosti ispitanika u ispitivanoj populaciji prikazana je na grafikonu 10. Prosečna starost ispitanika iznosila je $39,78 \pm 14,48$ godina. Najmlađi ispitanik imao je 20, a najstariji ispitanik 70 godina.

Tabela 1. Demografske i antropometrijske karakteristike prikazane u odnosu na pol ispitanika (žene n=60, muškarci n=59)

Parametar	Pol	\bar{X}	SD	Med	Min	Max	p žene vs. muškarci
Starost (godine)	Žene	44,2	15,3	46,0	20	70	<0,01*
	Muškarci	35,5	12,6	32,0	20	67	
Telesna masa (kg)	Žene	65,9	11,1	64,8	42,3	98,0	<0,01*
	Muškarci	88,6	12,3	86,3	69,4	122,3	
BMI (kg/m ²)	Žene	23,9	4,5	22,8	17,4	38,8	<0,01*
	Muškarci	26,6	3,7	25,8	19,4	37,7	
% telesnih masti	Žene	29,0	9,4	28,7	16,2	49,9	<0,01*
	Muškarci	19,1	7,4	18,7	4,6	36,8	
% telsenih mišića	Žene	38,8	5,5	39,1	27,3	47,1	<0,01*
	Muškarci	46,4	4,9	46,8	35,7	62,5	

Varijable su prikazane kao $\bar{X} \pm SD$; *BMI* (Body mass index) – Indeks telesne mase; *p<0,05. \bar{X} - aritmetička sredina; SD - standardna devijacija; Med - medijana; Min - najmanja vrednost parametra; Max - najveća vrednost parametra

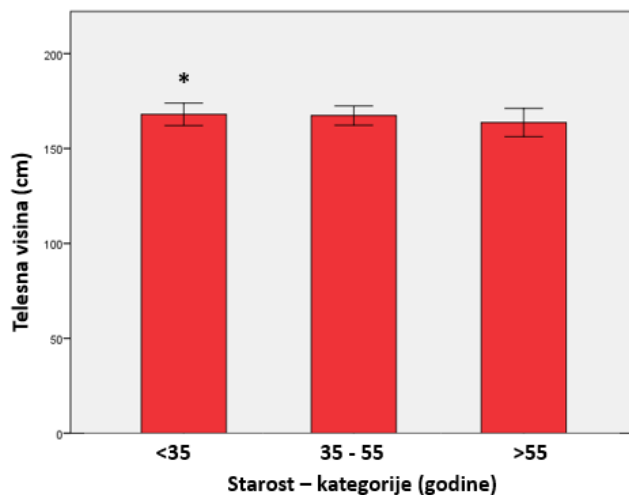
U tabeli 1 prikazane su demografske i antropometrijske karakteristike ispitanika ženskog i muškog pola koji su učestvovali u našoj studiji.

Prosečna starost ispitanika ženskog pola u studiji iznosila je $44,2 \pm 15,3$ godina, najmlađa među njima imala je 20, a najstarija 70 godina. U grupi ispitanika muškog pola prosečna starost iznosila je $35,5 \pm 12,6$ godina, najmlađi učesnik studije imao je 20, a najstariji 67 godina. Ispitanici muškog i ženskog pola su se visoko statistički značajno razlikovali po prosečnoj starosti ($p < 0,01$).

U kategoriji vrednosti antropometrijskih parametara, vrednosti telesne mase bile su visoko statistički značajno veće u populaciji ispitanika muškog pola, u odnosu na ispitanike ženskog pola uključenih u studiju ($88,6 \pm 12,3$ vs. $65,9 \pm 11,1$ kg; $p < 0,01$). Izračunate vrednosti indeksa telesne mase bile su takođe, visoko statistički značajno veće u populaciji ispitanika muškog pola u odnosu na ispitanike ženskog pola ($26,6 \pm 3,7$ vs. $23,9 \pm 4,5$ kg/m²; $p < 0,01$). Procenat telesnih masti pokazivao je visoko statistički značajno veće vrednosti u populaciji ispitanika ženskog pola u odnosu na ispitanike muškog pola ($29,0 \pm 9,4$ vs. $19,1 \pm 7,4$; $p < 0,01$). U populaciji ispitanika muškog pola, vrednosti procenta telesnih mišića bile su visoko statistički značajno veće u odnosu na populaciju ispitanika ženskog pola ($46,4 \pm 4,9$ vs. $38,8 \pm 5,5$; $p < 0,01$).

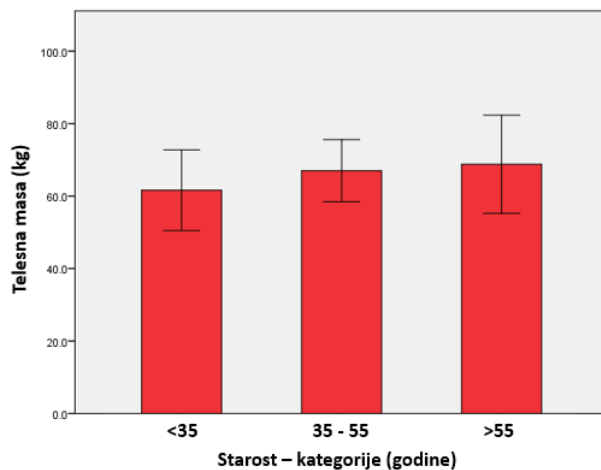
4.3.2 Vrednosti antropometrijskih parametara prema polu i starosnim kategorijama ispitanika

Nakon što je utvrđena visoko statistički značajna razlika izmerenih i izračunatih antropometrijskih parametara prema polu ispitanika, antropometrijske parametare ispitali smo unutar odgovarajuće polne grupe prema starosnoj kategoriji ispitanika.



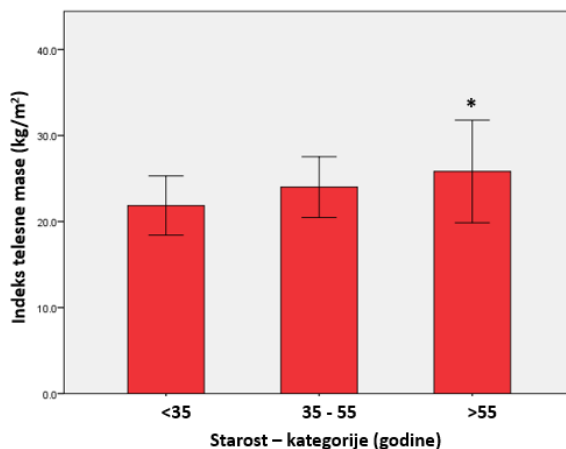
Grafikon 11. Telesna visina u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika ženskog pola. Vrednosti parametra prikazane su kao srednje vrednosti \pm SD, $*p < 0,05$ u odnosu na ispitanice starije od 55 godina

Vrednosti telesne visine pokazivale su trend smanjenja sa porastom godina ispitanika ženskog pola (grafikon 11). Statistički značajna razlika pokazana je između grupa ispitanika ženskog pola mlađih od 35 i starijih od 55 godina ($p < 0,05$). Mlađe ispitanice imale su statistički značajno veće vrednosti telesne visine u odnosu na starije ($168,0 \pm 5,9$ vs. $163,7 \pm 7,4$ cm). Statistički značajna razlika u vrednostima telesne visine između ispitanika ženskog pola uzrasta 35 - 55 godina i ostalih starosnih grupa nije postojala ($p > 0,05$).



Grafikon 12. Telesna masa u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika ženskog pola. Vrednosti parametra prikazane su kao srednje vrednosti \pm SD

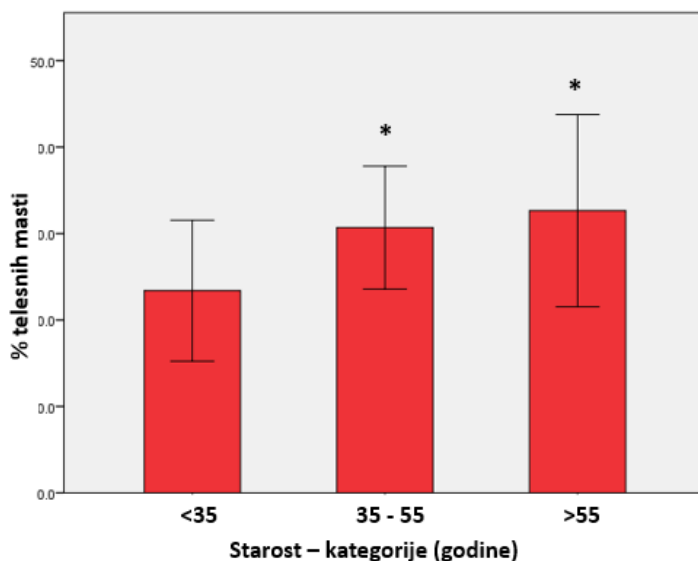
Telesna masa pokazuje trend porasta sa godinama ispitanika ženskog pola (grafikon 12), ali statistički značajna razlika u vrednostima telesne mase, između starosnih kategorija nije postojala ($p > 0,05$).



Grafikon 13. Indeks telesne mase u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika ženskog pola. Vrednosti parametra prikazane su kao srednje vrednosti \pm SD, * $p < 0,05$ u odnosu na ispitanike ženskog pola mlađe od 35 godina

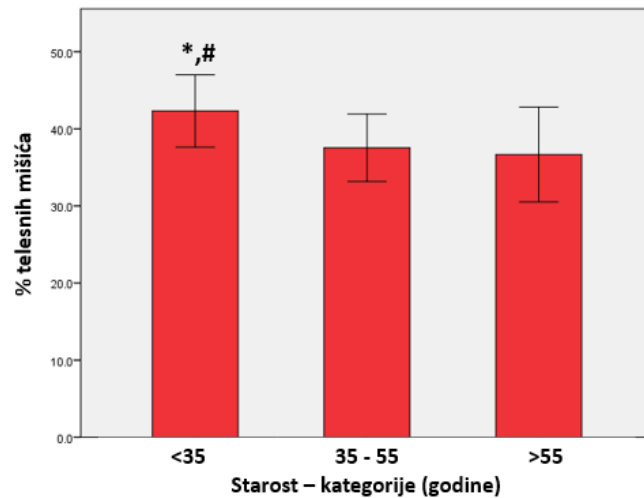
Na grafikonu 13 prikazane su vrednosti indeksa telesne mase u grupi ispitanika ženskog pola u odnosu na starosne kategorije. Postoji trend porasta indeksa telesne mase sa starošću ispitanika ženskog pola, ali se visoko statistički značajna razlika uočava samo između grupe ispitanika ženskog pola mlađih od 35 godina i grupe ispitanika ženskog pola starijih od 55

godina. Ispitanici ženskog pola stariji od 55 godina imali su visoko statistički značajno veće vrednosti indeksa telesne mase u odnosu na ispitanike ženskog pola mlađe od 35 godina ($25,8 \pm 5,9$ vs $21,8 \pm 3,4$ kg/m²; $p < 0,01$). Statistički značajna razlika između ispitanika ženskog pola uzrasta od 35 do 55 godina u odnosu na ostale starosne kategorije nije postojala ($p > 0,05$).



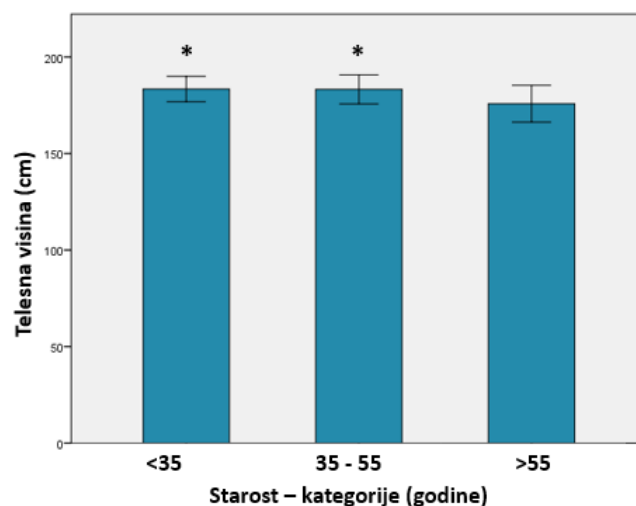
Grafikon 14. Procenat telesnih masti u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika ženskog pola. Vrednosti parametra prikazane su kao srednje vrednosti \pm SD, * $p < 0,05$ u odnosu na ispitanike ženskog pola mlađe od 35 godina

Procenat telesnih masti pokazuje trend porasta sa starenjem u populaciji ispitanika ženskog pola (grafikon 14). Statistički značajno veće vrednosti procenta telesnih masti uočavaju se u grupi ispitanika ženskog pola starosti između 35 i 55 godina u odnosu na ispitanike ženskog pola mlađe od 35 godina ($30,7 \pm 7,1$ vs. $23,4 \pm 8,2$; $p < 0,05$). Ispitanici ženskog pola stariji od 55 godina imali su, takođe, visoko statistički značajno veće vrednosti procenta telesnih masti u odnosu na grupu ispitanika ženskog pola mlađih od 35 godina ($32,7 \pm 11,1$ vs. $23,4 \pm 8,2$; $p < 0,01$). Procenat telesnih masti nije se statistički značajno razlikovao između ispitanika ženskog pola uzrasta 35 - 55 godina i ispitanika ženskog pola starijih od 55 godina ($p > 0,05$).



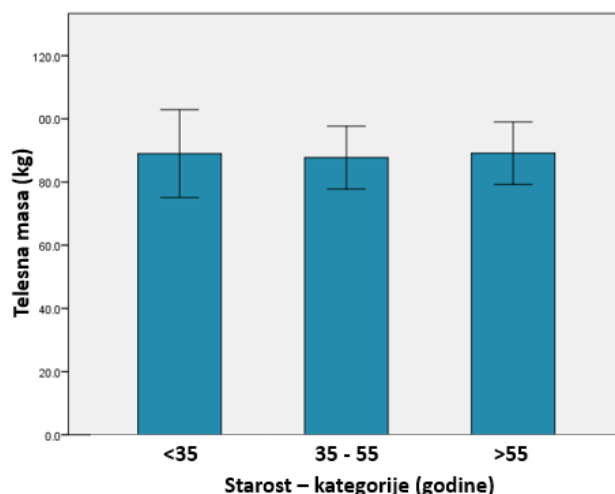
Grafikon 15. Procenat telesnih mišića u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika ženskog pola. Vrednosti parametra prikazane su kao srednje vrednosti \pm SD, * $p < 0,05$ u odnosu na ispitanike ženskog pola uzrasta 35 - 55 godina; # $p < 0,05$ u odnosu na ispitanike ženskog pola starije od 55 godina

U grupi ispitanika ženskog pola možemo uočiti trend opadanja procenta telesnih mišića sa starošću (grafikon 15). Visoko statistički značajno veće vrednosti procenta telesnih mišića imaju ispitanici ženskog pola mlađi od 35 godina u odnosu na ispitanike ženskog pola uzrasta između 35 i 55 godina ($42,3 \pm 4,7$ vs. $37,5 \pm 4,4$; $p < 0,01$). Takođe, procenat telesnih mišića bio je visoko statistički značajno veći u grupi ispitanika ženskog pola mlađih od 35 godina u odnosu na ispitanike ženskog pola starijih od 55 godina ($42,3 \pm 4,7$ vs. $36,7 \pm 6,2$; $p < 0,01$). Statistički značajna razlika u procentu telesnih mišića nije postojala između grupa ispitanika ženskog pola uzrasta između 35 i 55 godina i ispitanika ženskog pola starijih od 55 godina ($p > 0,05$).



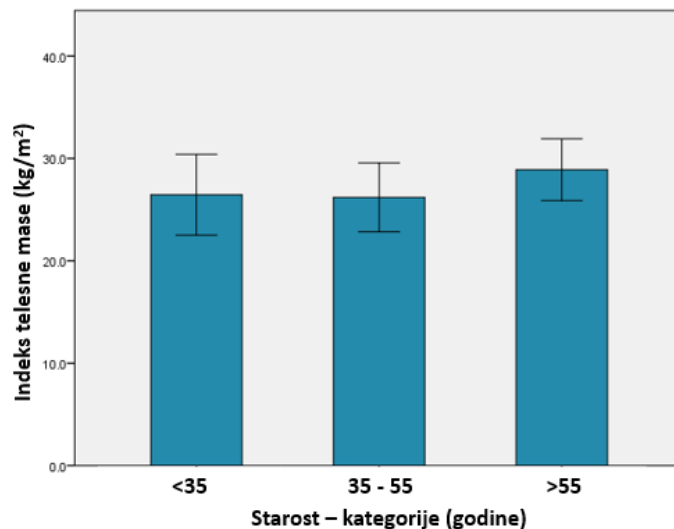
Grafikon 16. Telesna visina u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika muškog pola. Vrednosti parametra prikazane su kao srednje vrednosti \pm SD, * $p < 0,05$ u odnosu na ispitanike muškog pola starije od 55 godina

Telesna visina pokazuje trend opadanja sa porastom godina ispitanika muškog pola (grafikon 16). Ispitanici muškog pola mlađi od 35 godina imali su statistički značajno veću telesnu visinu u odnosu na ispitanike starije od 55 godina (183,4 \pm 6,6 vs. 175,8 \pm 9,6 cm; $p < 0,05$). Takođe i ispitanici muškog pola uzrasta 35 - 55 godina imali su statistički značajno veću telesnu visinu u odnosu na ispitanike starije od 55 godina (183,3 \pm 7,5 vs. 175,8 \pm 9,6 cm; $p < 0,05$). Statistički značajna razlika u telesnoj visini između ispitanika muškog pola mlađih od 35 godina i ispitanika muškog pola starosti 35 - 55 godina nije postojala ($p > 0,05$).



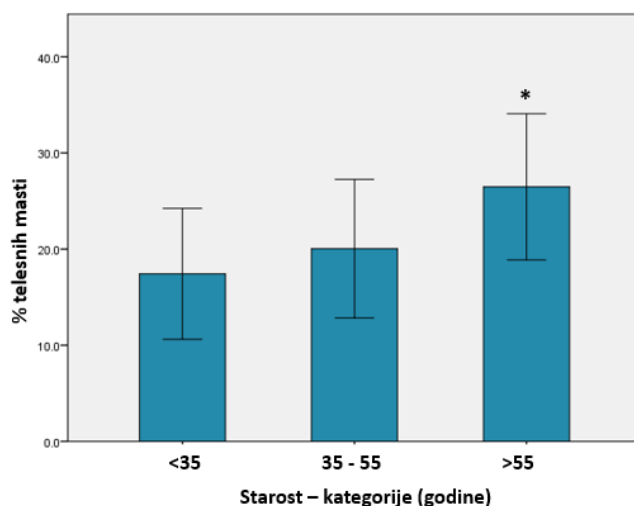
Grafikon 17. Telesna masa u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika muškog pola. Vrednosti parametra prikazane su kao srednje vrednosti \pm SD

Na grafikonu 17 prikazan je trend promene telesne mase sa starošću ispitanika muškog pola. Statistički značajna razlika u telesnoj masi između tri starosne kategorije ispitanika muškog pola (mlađi od 35 godina, starosti između 35 i 55 godina i starijih od 55 godina) nije postojala ($p>0,05$).



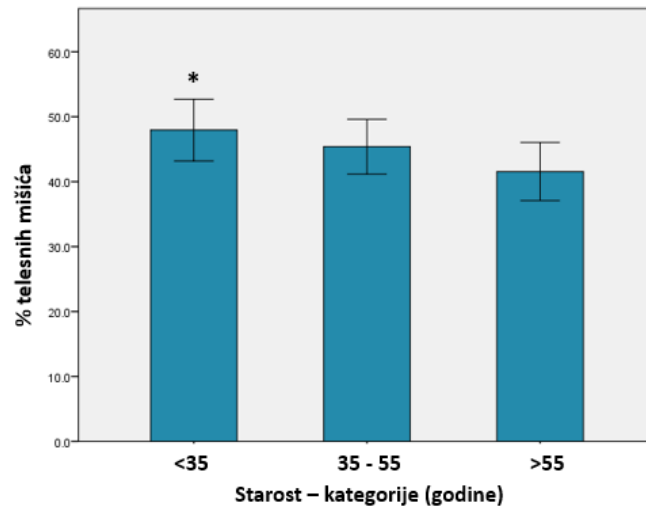
Grafikon 18. Indeks telesne mase u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika muškog pola. Vrednosti parametra prikazane su kao srednje vrednosti \pm SD

Indeks telesne mase pokazuje trend porasta sa starošću ispitanika muškog pola (grafikon 18). Statistički značajna razlika u izračunatim vrednostima indeksa telesne mase između ispitivanih starosnih kategorija ispitanika muškog pola nije postojala ($p>0,05$).



Grafikon 19. Procenat telesnih masti u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika muškog pola. Vrednosti parametra prikazane su kao srednje vrednosti \pm SD, $*p<0,05$ u odnosu na ispitanike muškog pola mlađe od 35 godina

Na Grafikonu 19 prikazan je trend porasta vrednosti procenta telesnih masti sa godinama ispitanika muškog pola. Ispitanici muškog pola stariji od 55 godina imali su visoko statistički značajno veći procenat telesnih masti u odnosu na ispitanike muškog pola mlađe od 35 godina ($26,5 \pm 7,6$ vs. $17,4 \pm 6,8$; $p < 0,01$). Statistički značajna razlika između grupe ispitanika muškog pola starosti od 35 do 55 godina u odnosu na ostale starosne kategorije nije postojala ($p > 0,05$).



Grafikon 20. Procenat telesnih mišića u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika muškog pola. Vrednosti parametra prikazane su kao srednje vrednosti \pm SD, * $p < 0,05$ u odnosu na ispitanike muškog pola starijih od 55 godina

Procenat telesnih mišića pokazuje trend opadanja sa starenjem ispitanika muškog pola (grafikon 20). Ispitanici muškog pola mlađi od 35 godina imali su visoko statistički značajno veći procenat telesnih mišića u odnosu na ispitanike muškog pola starije od 55 godina ($47,9 \pm 4,8$ vs. $41,6 \pm 4,5$; $p < 0,01$). Statistički značajna razlika između grupe ispitanika muškog pola sarosti od 35 do 55 godina u odnosu na preostale dve starosne kategorije ispitanika muškog pola nije postojala ($p > 0,05$).

4.3.3 Vrednosti antropometrijskih parametara prema polu i postojanju navike konzumiranja duvanskih proizvoda

Tabela 2. Antropometrijske karakteristike ispitanika ženskog pola prikazane u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda (nepušači n=45, pušači n=14)

Parametar	Grupa	\bar{X}	SD	Med	Min	Max	p nepušači vs. pušači
Telesna visina (cm)	Nepušači	166,7	6,5	167,0	153,0	181,0	> 0,05
	Pušači	166,0	5,6	167,0	151,0	173,0	
Telesna masa (kg)	Nepušači	65,2	11,2	65,0	42,0	98,0	> 0,05
	Pušači	68,1	11,0	64,8	53,3	94,5	
BMI (kg/m ²)	Nepušači	23,6	4,7	22,4	17,4	38,8	> 0,05
	Pušači	24,7	4,3	24,0	19,8	34,7	
% telesnih masti	Nepušači	28,8	10,1	28,7	16,2	49,9	> 0,05
	Pušači	29,8	6,7	28,7	18,6	40,7	
% telsenih mišića	Nepušači	39,1	5,8	39,1	27,3	47,1	> 0,05
	Pušači	37,8	4,5	38,4	29,1	44,6	

Varijable su prikazane kao $\bar{X} \pm SD$; *BMI (Body mass index)* – Indeks telesne mase; *p<0,05. \bar{X} - aritmetička sredina; SD - standardna devijacija; Med - medijana; Min - najmanja vrednost parametra; Max - najveća vrednost parametra

U tabeli 2 prikazani su antropometrijski parametri ispitanika ženskog pola u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda. Statistički značajna razlika u vrednostima antropometrijskih parametara nije postojala između grupe nepušača i pušača (p>0,05).

Tabela 3. Antropometrijske karakteristike ispitanika muškog pola prikazane u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda (nepušači n=43, pušači n=13)

Parametar	Grupa	\bar{X}	SD	Med	Min	Max	p nepušači vs. pušači
Telesna visina (cm)	Nepušači	182,8	7,6	182,0	163,0	198,0	>0,05
	Pušači	182,4	6,9	181,0	172,0	193,0	
Telesna masa (kg)	Nepušači	88,0	12,5	85,5	71,7	122,3	>0,05
	Pušači	90,5	11,8	91,0	69,4	108,6	
BMI (kg/m ²)	Nepušači	26,4	3,5	25,6	21,5	37,7	>0,05
	Pušači	27,4	4,5	28,0	19,4	34,3	
% telesnih masti	Nepušači	18,4	7,6	18,0	4,6	36,8	>0,05
	Pušači	21,3	6,9	21,4	10,2	35,4	
% telsenih mišića	Nepušači	46,7	4,5	47,0	35,7	55,0	>0,05
	Pušači	46,2	6,2	45,2	36,6	62,5	

Varijable su prikazane kao $\bar{X} \pm SD$; *BMI (Body mass index)* – Indeks telesne mase; *p<0,05. \bar{X} - aritmetička sredina; SD - standardna devijacija; Med - medijana; Min - najmanja vrednost parametra; Max - najveća vrednost parametra

U tabeli 3 su prikazani su antropometrijski parametri ispitanika muškog pola koji su učestvovali u istraživanju, u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda. Statistički značajna razlika u vrednostima antropometrijskih parametara između grupe nepušača i pušača kod ispitanika muškog pola nije postojala (p>0,05).

4.3.4 Vrednosti antropometrijskih parametara prema polu i učešću u sportskim aktivnostima

Tabela 4. Antropometrijske karakteristike ispitanika ženskog pola prikazane u odnosu na učešće u sportskim aktivnostima

	Fizički neaktivni ispitanici (n = 40)	Rekreativni vežbači (n = 13)	Sportisti takmičari (n = 6)	p
Telesna visina (cm)	165,1 ± 6,1	169,1 ± 5,8 [#]	170,7 ± 5,3 [#]	<0,05*
Telesna masa (kg)	67,9 ± 12,5	61,0 ± 6,7	62,9 ± 4,1	>0,05
<i>BMI</i> (kg/m ²)	25,0 ± 4,9 [†]	21,3 ± 2,1 [#]	22,6 ± 1,2	<0,05*
% telesnih masti	31,9 ± 9,5 ^{†,§}	24,6 ± 5,9	19,5 ± 3,2	<0,01*
% telesnih mišića	37,0 ± 5,5	41,3 ± 3,4 [#]	44,8 ± 1,9 [#]	<0,01*

Varijable su prikazane kao $\bar{X} \pm SD$; *BMI (Body mass index)* - Indeks telesne mase; *p < 0,05 između ispitivanih grupa; #p < 0,05 u odnosu na fizički neaktivne ispitanike, †p < 0,05 u odnosu na rekreativne vežbače, §p < 0,05 u odnosu na sportiste takmičare

Antropometrijski parametri ispitanika ženskog pola u odnosu na njihovo učešće u sportskim aktivnostima prikazani su u tabeli 4.

Ispitanici ženskog pola koji pripadaju grupi rekreativnih vežbača imali su statistički značajno veće vrednosti telesne visine u odnosu na fizički neaktivne ispitanike ženskog pola ($169,1 \pm 5,8$ vs. $165,1 \pm 6,1$ cm; $p < 0,05$). Takođe, grupa koja se takmičarski bavi sportskim aktivnostima imala je statistički značajno veće vrednosti telesne visine u odnosu na fizički neaktivnu grupu ispitanika ženskog pola ($170,7 \pm 5,3$ vs. $165,1 \pm 6,1$ cm; $p < 0,05$). Telesna visina nije se statistički značajno razlikovala između grupe rekreativnih vežbača i sportista takmičara ženskog pola ($p > 0,05$).

Indeks telesne mase imao je visoko statistički značajno veće vrednosti u populaciji ispitanika ženskog pola koji su fizički neaktivni u odnosu na grupu ispitanika ženskog pola koja se rekreativno bavi sportskim aktivnostima ($25,0 \pm 4,9$ vs. $21,3 \pm 2,1$ kg/m²; $p < 0,01$). Statistički značajna razlika u vrednostima indeksa telesne mase nije postojala između fizički neaktivnih ispitanika ženskog pola i sportista takmičara, kao ni između ispitanika ženskog pola koji rekreativno vežbaju i onih koji takmičarski učestvuju u sportskim aktivnostima ($p > 0,05$).

Procenat telesnih masti bio je visoko statistički značajno veći u grupi ispitanika ženskog pola koji su fizički neaktivni u odnosu na ispitanike ženskog pola koji rekreativno vežbaju ($31,9 \pm 9,5$ vs. $24,6 \pm 5,9\%$; $p < 0,01$), kao i u odnosu na ispitanike ženskog pola koji se takmičarski bave sportskim aktivnostima ($31,9 \pm 9,5$ vs. $19,5 \pm 3,2\%$; $p < 0,01$). Statistički značajna razlika u procentu telesnih masti nije postojala između grupa ispitanika ženskog pola koje rekreativno i takmičarski učestvuju u sportskim aktivnostima ($p > 0,05$).

Procenat telesnih mišića bio je visoko statistički značajno veći u populaciji ispitanika ženskog pola koji takmičarski učestvuju u sportskim aktivnostima u odnosu na fizički neaktivne ispitanike ženskog pola ($44,8 \pm 1,9$ vs. $37,0 \pm 5,5\%$; $p < 0,01$). Takođe, ispitanici ženskog pola koji rekreativno vežbaju pokazuju statistički visoko značajno veće vrednosti procenta telesnih mišića u odnosu na fizički neaktivne ispitanike ($41,3 \pm 3,4$ vs. $37,0 \pm 5,5\%$; $p < 0,01$). Statistički značajna razlika u vrednostima procenta telesnih mišića između ispitanika ženskog pola koji se rekreativno i takmičarski bave sportskim aktivnostima nije postojala ($p > 0,05$).

Nije postojala statistički značajna razlika u telesnoj masi između ispitivanih grupa ispitanika ženskog pola ($p > 0,05$).

Tabela 5. Antropometrijske karakteristike ispitanika muškog pola prikazane u odnosu na učešće u sportskim aktivnostima

	Fizički neaktivni ispitanici (n = 26)	Rekreativni vežbači (n = 5)	Sportisti takmičari (n = 25)	p
Telesna visina (cm)	182,3 ± 7,6	182,2 ± 3,7	183,2 ± 7,8	>0,05
Telesna masa (kg)	90,4 ± 11,6	82,0 ± 5,7	88,0 ± 13,7	>0,05
BMI (kg/m ²)	27,3 ± 4,2	24,7 ± 1,1	26,2 ± 3,3	>0,05
% telesnih masti	23,8 ± 6,2 ^{†,§}	15,6 ± 2,5	14,8 ± 6,0	<0,01*
% telesnih mišića	43,9 ± 5,2	48,2 ± 1,7 [#]	48,9 ± 3,6 [#]	<0,01*

Varijable su prikazane kao X ± SD; BMI (*Body mass index*) – Indeks telesne mase; *p < 0,05 između ispitivanih grupa; #p < 0,05 u odnosu na fizički neaktivne ispitanike, †p < 0,05 u odnosu na rekreativne vežbače, §p < 0,05 u odnosu na sportiste takmičare

Vrednosti antropometrijskih parametara ispitanika muškog pola u odnosu na njihovo učešće u sportskim aktivnostima prikazane su u tabeli 5.

U grupi fizički neaktivnih ispitanika muškog pola pokazane su visoko statistički značajno veće vrednosti procenta telesnih masti u odnosu na ispitanike muškog pola koji se rekreativno bave sportskim aktivnostima (23,8±6,2 vs. 15,6±2,5%; p<0,01), kao i kod ispitanika muškog pola koji takmičarski učestvuju u sportskim aktivnostima (23,8±6,2 vs. 14,8±6,0 %; p<0,01). Statistički značajna razlika u vrednostima procenta telesnih masti nije postaja između grupe ispitanika muškog pola koji se rekreativno bave sportskim aktivnostima i ispitanika muškog pola koji takmičarski učestvuju u njima (p>0,05).

Procenat telesnih mišića bio je statistički značajno veći u grupi rekreativnih vežbača u odnosu na fizički neaktivne ispitanike muškog pola (48,2 ±1,7 vs. 43,95,2%; p< 0,05). Takođe, sportisti takmičari imali su statistički značajno veće vrednosti procenta telesnih mišića u odnosu na fizički neaktivne ispitanike muškog pola (48,9±3,6 vs. 43,9±5,2 %; p<0,01). Statistički značajna razlika u vrednostima procenta telesnih mišića između rekreativnih vežbača i sportista takmičara nije postojala (p>0,05).

Telesna visina, telesna masa i indeks telesne mase nisu se statistički značajno razlikovali između grupa fizički neaktivnih ispitanika, rekreativnih vežbača i sportista takmičara ispitanika muškog pola (p>0,05).

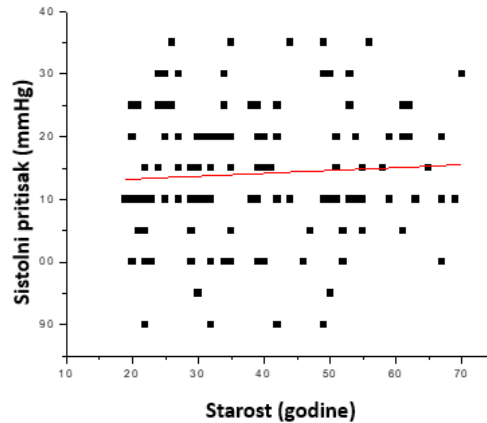
4.4 Parametri praćenja procesa vaskularnog starenja

Svi izmereni i izračunati parametri praćenja procesa vaskularnog starenja prikazani su kao:

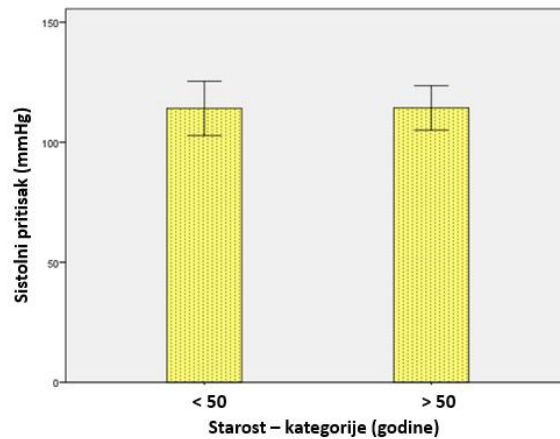
- Trend promene vrednosti parametra u odnosu na starost ispitanika u ukupnoj ispitivanoj populaciji
- Upoređivanje vrednosti navedenih parametara između dve starosne kategorije ispitanika, na osnovu starosti pri kojoj incidencija pojave kardiovaskularnih događaja naglo počinje da raste (ispitanici mlađi od 50 i stariji od 50 godina)

4.4.1 Promene vrednosti sistolnog krvnog pritiska sa starenjem ispitanika

Promene vrednosti sistolnog praćene su u odnosu na starost ispitanika u ispitivanoj populaciji i grafički prikazane grafikonima 21 i 22.



Grafikon 21. Trend promene vrednosti sistolnog krvnog pritiska sa godinama ispitanika

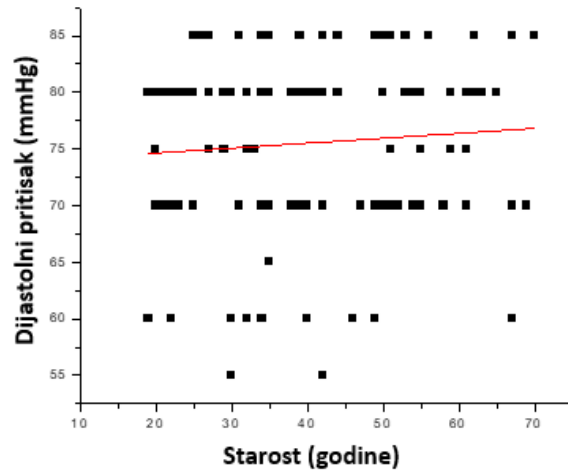


Grafikon 22. Sistolni krvni pritisak u odnosu na starosnu kategoriju u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD

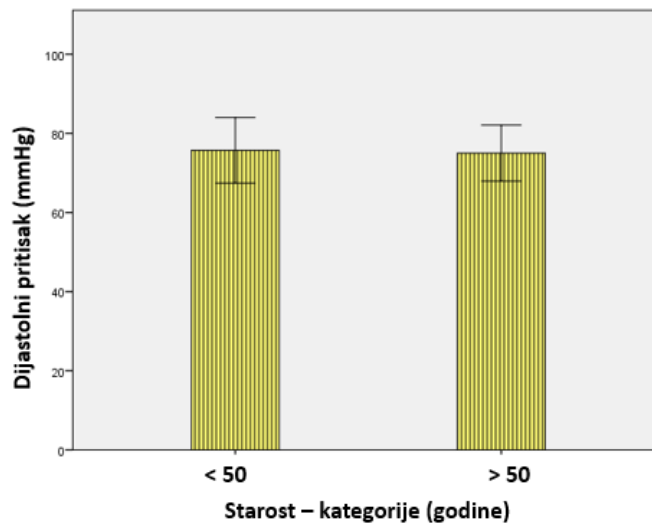
Na grafikonu 21 prikazan je trend porasta vrednosti sistolnog krvnog pritiska sa starošću ispitanika u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Uočava se rastuća linearna zavisnost izmerenih vrednosti sistolnog pritiska sa starenjem ispitivane populacije (nagib prave $slope = 0.046 \pm 0.007$). Izmerene vrednosti sistolnog pritiska upoređene su potom između pripadnika dve starosne kategorije (grafikon 22). Statistički značajna razlika u sistolnom krvnom pritisku između ispitanika mlađih od 50 godina i ispitanika starijih od 50 godina nije postojala ($p > 0,05$).

4.4.2 Promene vrednosti dijastolnog krvnog pritiska sa starenjem ispitanika

Promene vrednosti dijastolnog praćene su u odnosu na starost ispitanika u ispitivanoj populaciji i grafički prikazane grafikonima 23 i 24.



Grafikon 23. Trend promene vrednosti dijastolnog krvnog pritiska sa godinama ispitanika

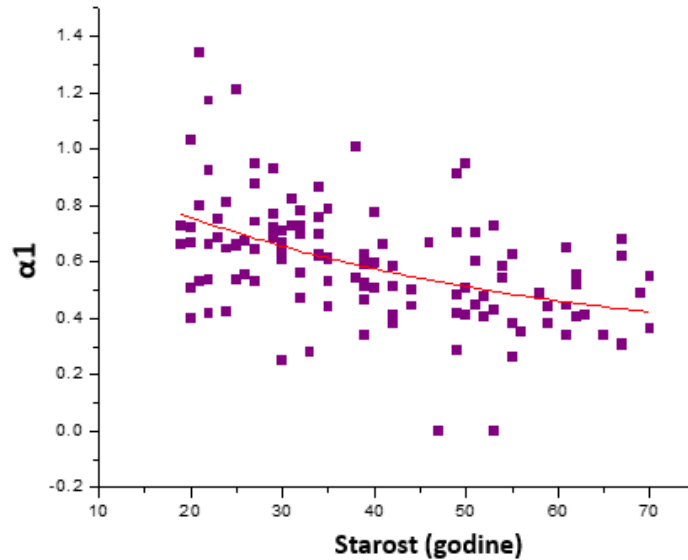


Grafikon 24. Dijastolni krvni pritisak u odnosu na starosnu kategoriju u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD

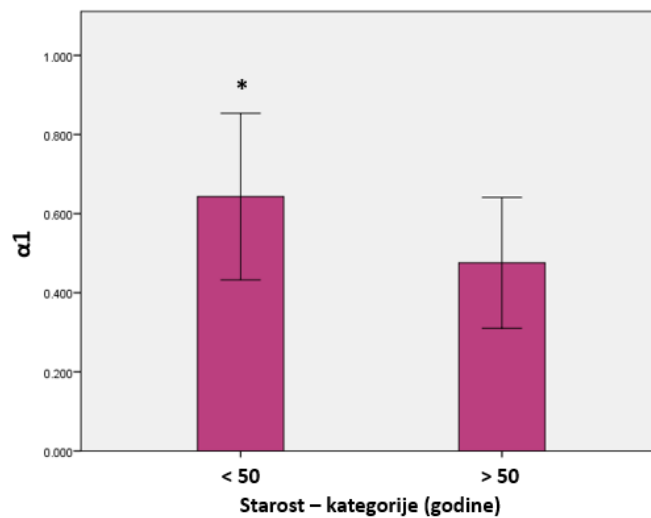
Trend porasta vrednosti dijastolnog krvnog pritiska sa starošću ispitanika u ukupnoj ispitivanoj populaciji prikazan je grafikonom 23. Pokazano je postojanje rastuće linearne zavisnosti između izmerenih vrednosti dijastolnog pritiska i starosti ispitivane populacije (nagib prave $slope = 0,044 \pm 0,005$). Vrednosti dijastolnog pritiska upoređene su između pripadnika dve starosne kategorije (grafikon 24). Dijastolni pritisak se nije statistički značajno razlikovao između ispitanika mlađih od 50 godina i ispitanika starijih od 50 godina ($p > 0,05$).

4.4.3 Promene vrednosti skalarnih koeficijenata sa starenjem ispitanika

Promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 praćene su u odnosu na starost ispitanika u ispitivanoj populaciji i grafički prikazane grafikonima 25 i 26.



Grafikon 25. Trend promene vrednosti skalarnog koeficijenata α_1 sa godinama ispitanika

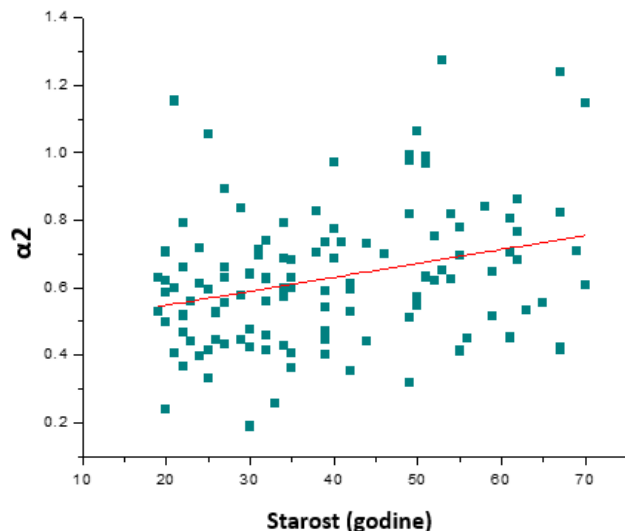


Grafikon 26. Skalarni koeficijent α_1 u odnosu na starosnu kategoriju u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD, * $p < 0,01$ u odnosu na ispitanike starije od 50 godina

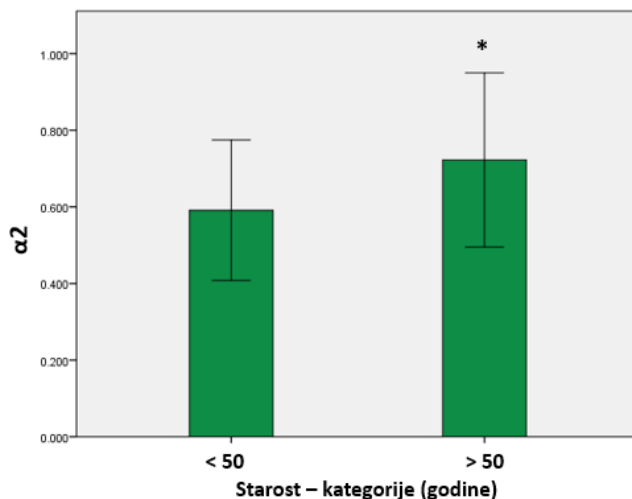
Trend promene vrednosti skalarnog koeficijenata α_1 u odnosu na starost ispitanika prikazan je na grafikonu 25. Vrednost skalarnog koeficijenta α_1 eksponencijalno opada sa starenjem populacije.

Visoko statistički značajna razlika vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 pokazana je između dve starosne kategorije ispitanika (grafikon 26). Ispitanici mlađi od 50 godina imali su visoko statistički značajno veće vrednosti koeficijenta α_1 u odnosu na ispitanike starije od 50 godina ($0,64 \pm 0,21$ vs. $0,48 \pm 0,16$; $p < 0,01$).

Promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 praćene su u odnosu na starost ispitanika u ispitivanoj populaciji grafički prikazane grafikonima 27 i 28.



Grafikon 27. Trend promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 sa godinama ispitanika

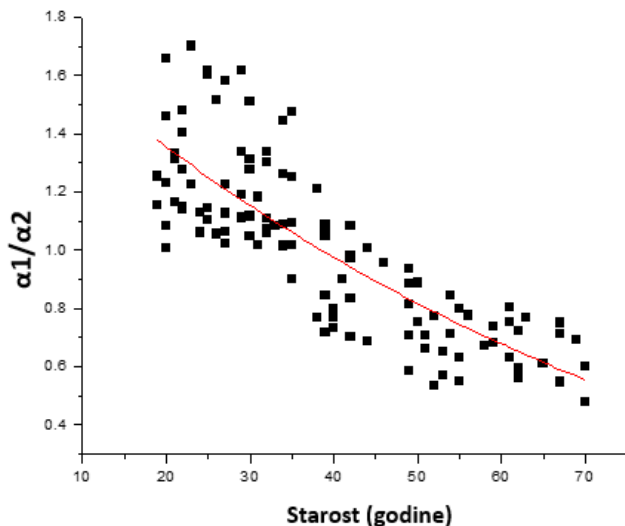


Grafikon 28. Skalarnii koeficijent α_2 u odnosu na starosnu kategoriju u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD, $*p < 0,01$ u odnosu na ispitanike mlađe od 50 godina

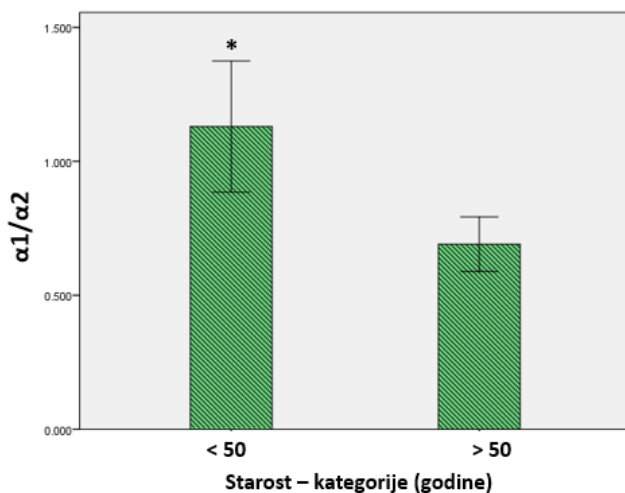
Trend promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 u odnosu na starost ispitanika prikazan je na grafikonu 27. Vrednost skalarnog koeficijenta α_2 linearno je rasla sa starenjem populacije (nagib prave $slope=0,004\pm 0,001$).

Vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 statistički su se visoko značajno razlikovale u odnosu na starosnu kategoriju ispitanika (grafikon 28). Ispitanici mlađi od 50 godina imali su visoko statistički značajno niže vrednosti koeficijenta α_2 u odnosu na ispitanike starije od 50 godina ($0,59\pm 0,18$ vs. $0,72\pm 0,22$; $p<0,01$).

Promene vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 praćene su u odnosu na starost ispitanika u ispitivanoj populaciji grafički prikazane grafikonima 29 i 30.



Grafikon 29. Trend promene vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 sa godinama ispitanika



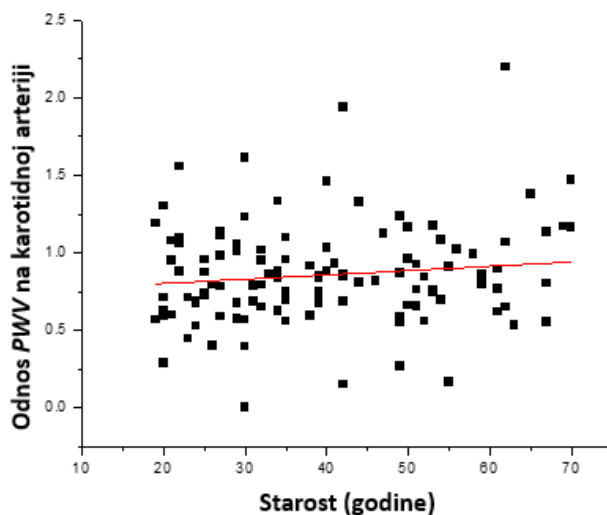
Grafikon 30. Odnos skalarnih koeficijenata α_1/α_2 u odnosu na starosnu kategoriju u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD, $*p<0,01$ u odnosu na ispitanike starije od 50 godina

Trend promene vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 u odnosu na starost ispitanika prikazan je na grafikonu 29. Odnos skalarnih koeficijenata α_1/α_2 eksponencijalno opada sa starenjem populacije. Kod ispitanika mlađih od 35 godina vrednosti navedenog odnosa bile su veće od 1, dok su kod starijih od 55 godina bile manje od 1. Ispitanici srednje životne dobi, uzrasta 35 do 55 godina pokazivali su vrednosti navedenog odnosa između 0,7 i 1,1.

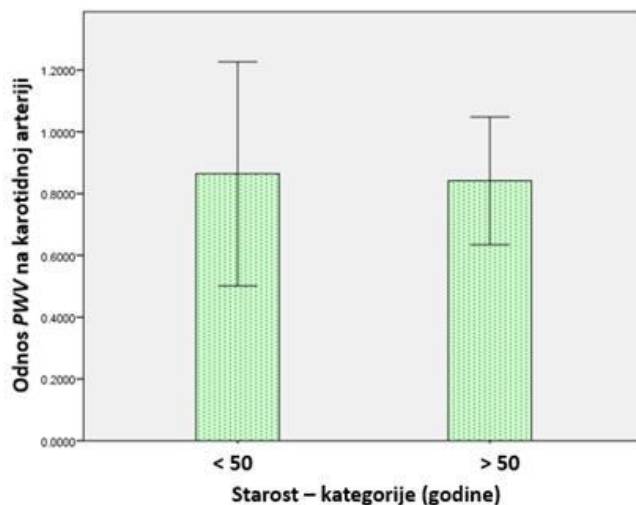
Visoko statistički značajna razlika u odnosu skalarnih koeficijenata α_1/α_2 pokazna je između dve starosne kategorije ispitanika (grafikon 30). Ispitanici mlađi od 50 godina imali su visoko statistički značajno veće vrednosti odnosa α_1/α_2 u odnosu na ispitanike starije od 50 godina ($1,13 \pm 0,24$ vs. $0,69 \pm 0,1$; $p < 0,01$).

4.4.4 Promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa između stojećeg i ležećeg položaja sa starenjem ispitanika

Promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa između stojećeg i ležećeg položaja na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji praćene su u odnosu na starost ispitanika u ispitivanoj populaciji grafički prikazane grafikonima 31 i 32.



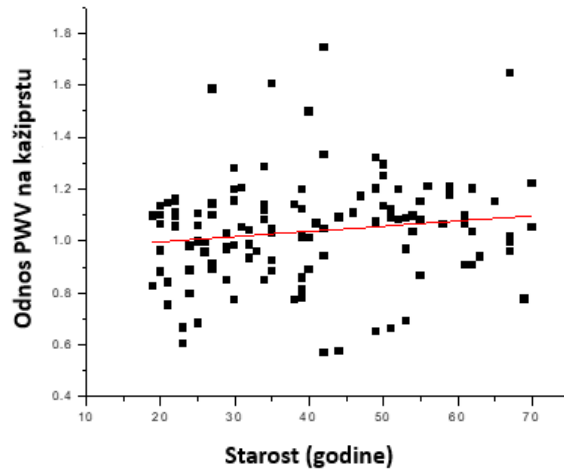
Grafikon 31. Trend promene odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji sa godinama ispitanika. *PWV (Pulse wave velocity)* - brzina prostiranja pulsnih talasa



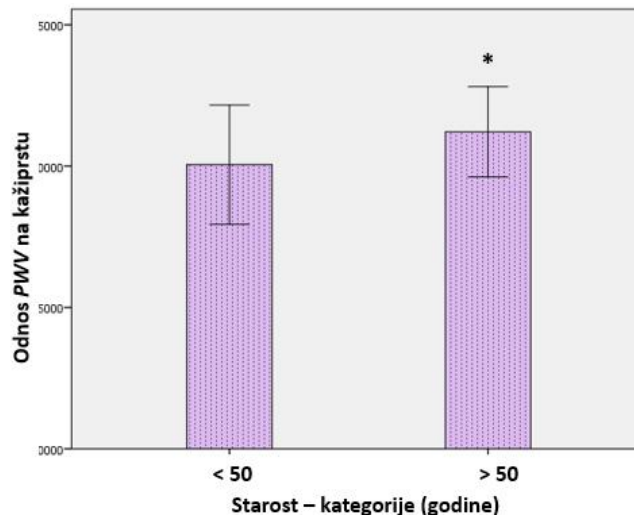
Grafikon 32. Odnos brzine prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji u odnosu na starosnu kategoriju u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD; PWV (*Pulse wave velocity*) - brzina prostiranja pulsni talasa

Trend promene odnosa brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji u ukupnoj ispitivanoj populaciji prikazan je grafikonom 31. Uočava se postojanje rastuće linearne zavisnosti između odnosa brzina prostiranja pulsni talasa i starosti ispitanika (nagib prave $slope=0,003\pm 0,002$). Statistički značajna razlika u odnosu brzine prostiranja pulsni talasa na zajedničkoj karotidnoj arteriji između stojećeg i ležećeg položaja nije dokazana između grupa ispitanika mlađih od 50 godina i starijih od 50 godina (grafikon 32, $p>0,05$).

Promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsni talasa između stojećeg i ležećeg položaja na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji praćene su u odnosu na starost ispitanika u ispitivanoj populaciji grafički prikazane grafikonima 33 i 34.



Grafikon 33. Trend promene odnosa brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju na levom kažiprstu sa godinama ispitanika. *PWV (Pulse wave velocity)* - brzina prostiranja pulsni talasa

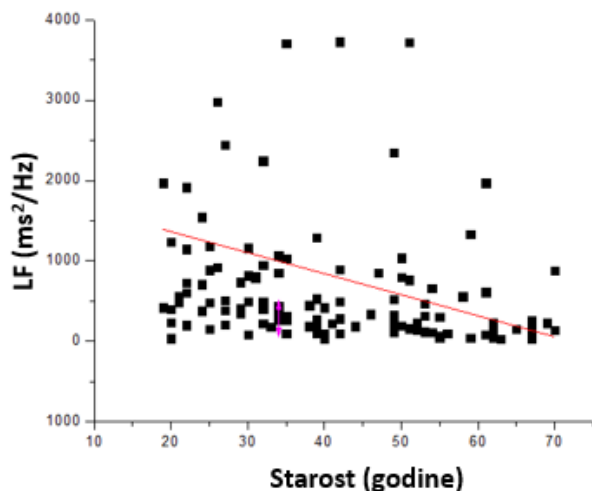


Grafikon 34. Odnos brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju na levom kažiprstu u odnosu na starosnu kategoriju u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD; *PWV (Pulse wave velocity)* - brzina prostiranja pulsni talasa; * $p < 0,05$ u odnosu na ispitanike mlađe od 50 godina

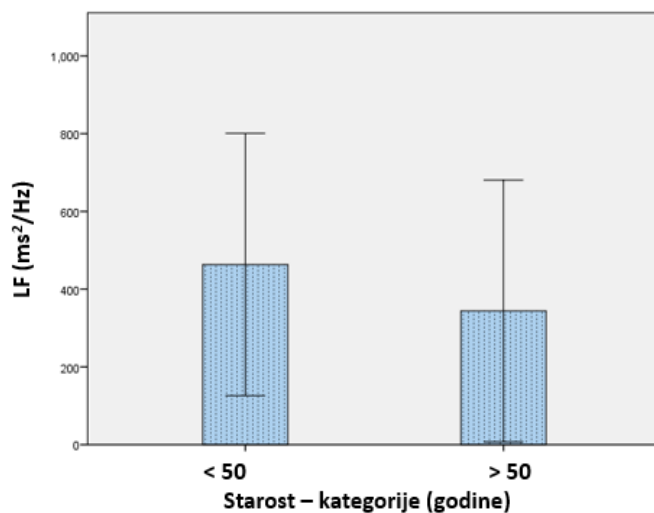
Trend promene odnosa brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju na levom kažiprstu u ispitivanoj populaciji prikazan je grafikonom 33. Između odnosa brzina prostiranja pulsni talasa i starosti ispitanika postoji rastuća linearna zavisnost (nagib prave $slope = 0,003 \pm 0,001$). Ispitanici stariji od 50 godina imali su statistički visoko značajno veće vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsni talasa u poređenju sa ispitanicima mlađim od 50 godina (grafikon 33; $1,2 \pm 0,01$ vs. $1,0 \pm 0,02$; $p < 0,01$)

4.4.5 Promene parametara varijabilnosti srčane frekvencije sa starenjem ispitanika

Promene vrednosti snage spektralne gustine za niske frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije praćene su u odnosu na starost ispitanika u ispitivanoj populaciji grafički prikazane grafikonima 35 i 36.



Grafikon 35. Trend promene apsolutne vrednosti snage spektralne gustine za niske frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije sa godinama ispitanika; *LF* - low frequency

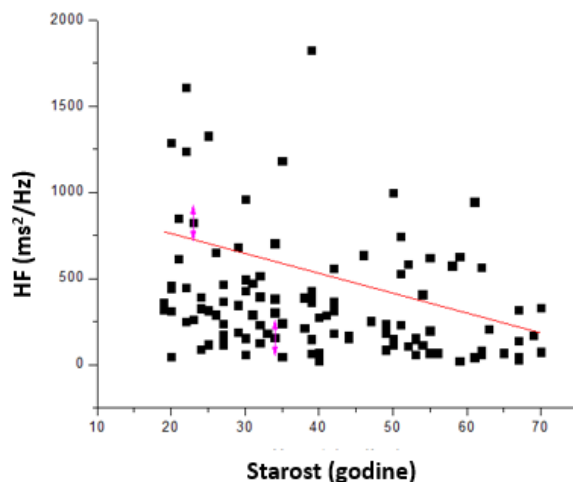


Grafikon 36. Snaga spektralne gustine za niske frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na starosnu kategoriju u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD; *LF* - low frequency

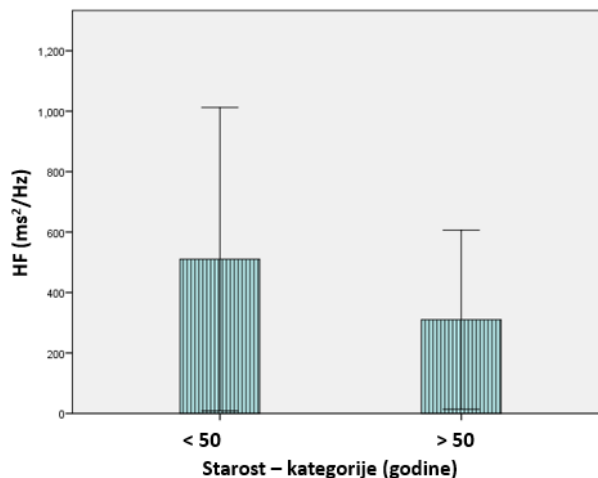
Trend promene snage spektralne gustine za niske frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (*LF* - Low frequency) sa povećanjem godina života ispitanika prikazan je na

grafikonu 35. Između apsolutnih vrednosti LF i starosti ispitanika pokazana je opadajuća linearna zavisnost (nagib prave $slope = -23,16 \pm 8,38$). Statistička značajnost razlike u apsolutnim vrednostima LF između ispitanika mlađih i starijih od 50 godina nije postojala (grafikon 36; $p > 0,05$).

Promene vrednosti snage spektralne gustine za visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije praćene su u odnosu na starost ispitanika u ispitivanoj populaciji grafički prikazane grafikonima 37 i 38.



Grafikon 37. Trend promene apsolutne vrednosti snage spektralne gustine za visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije sa godinama ispitanika; HF - high frequency

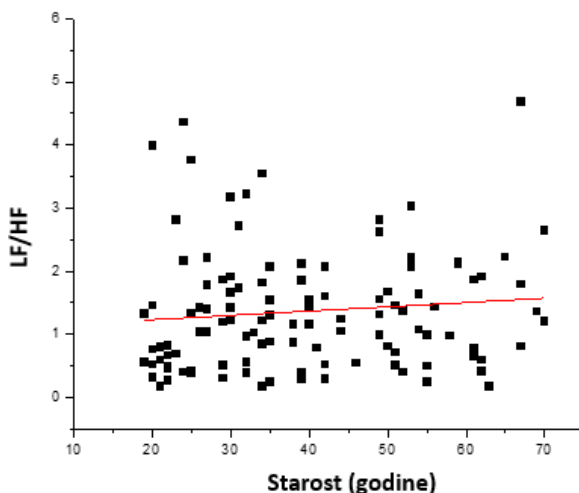


Grafikon 38. Snaga spektralne gustine za visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na starosnu kategoriju u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD; HF - high frequency

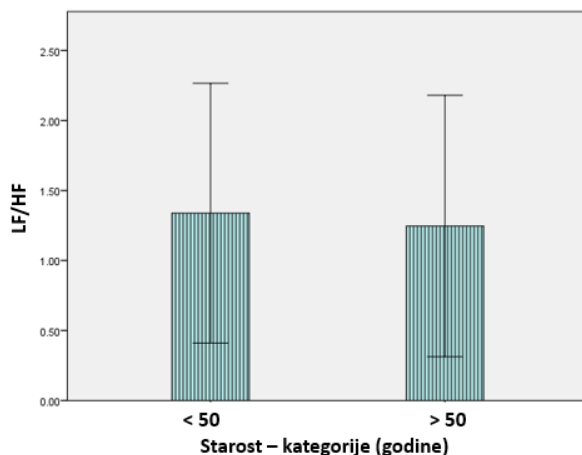
Opadajući trend promene apsolutne vrednosti snage spektralne gustine za visoke frekvencije (HF - High frequency) varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na starost ispitanika

prikazan je na grafikonu 37 (negativna linearna zavisnost, nagib prave $slope = -11,5 \pm 4,2$). Međutim statistički značajna razlika u apsolutnim vrednostima HF između ispitanika mlađih i starijih od 50 godina nije dokazana (grafikon 38, $p > 0,05$).

Promene odnosa vrednosti snage spektralne gustine za niske i visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije praćene su u odnosu na starost ispitanika u ispitivanoj populaciji grafički prikazane grafikonima 39 i 40.



Grafikon 39. Trend promene odnosa vrednosti snage spektralne gustine za niske i visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije sa godinama ispitanika; LF - frequency low HF - high frequency



Grafikon 40. Odnos snage spektralne gustine za niske i visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na starosnu kategoriju u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD; LF - low frequency HF - high frequency

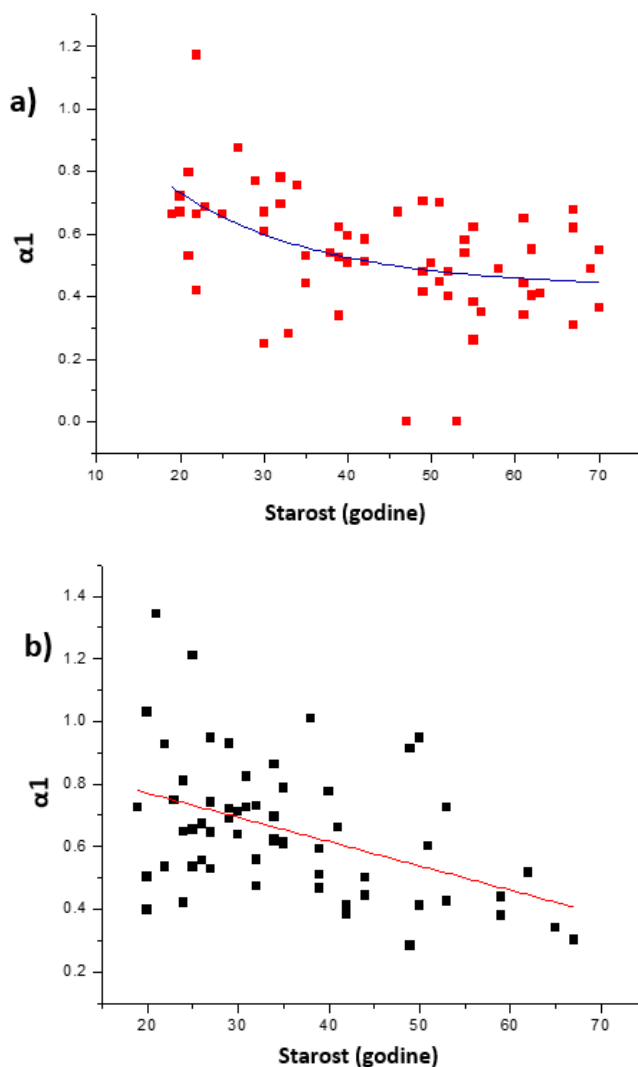
Odnos snaga spektralnih gustina za niske i visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (LF/HF ; LF - low frequency HF - high frequency) pokazivao je rastuću linearnu

zavisnost sa povećanjem starosti ispitanika (grafikon 39, nagib prave $slope=0,007\pm 0,001$). Vrednosti odnosa LF/HF prema starosnim kategorijama prikazane su grafikonom 40. Statistički značajna razlika nije postojala između ispitanika mlađih i starijih od 50 godina ($p>0,05$).

4.5 Parametri praćenja vaskularnog starenja prema rizikofaktorima

4.5.1 Skalarni koeficijenti α_1 i α_2

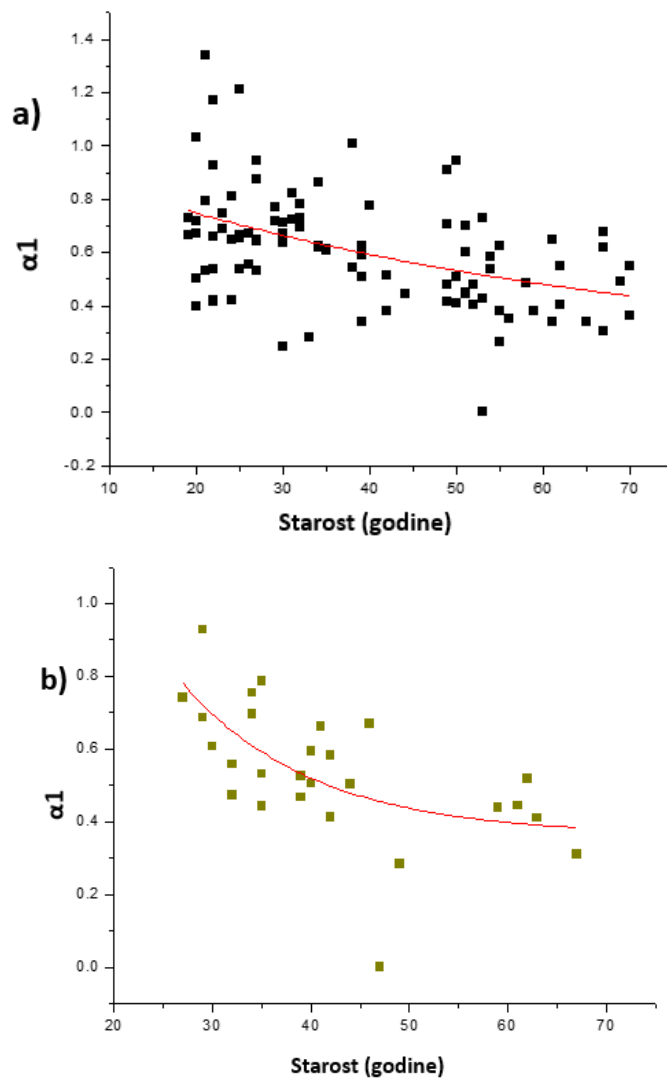
4.5.1.1 Trend vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 u odnosu na pol ispitanika



Grafikon 41. Trend promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 sa godinama kod ispitanika a) ženskog pola b) muškog pola

Trend promena vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 sa starenjem ispitanika, a u odnosu na pol, prikazan je na grafikonu 41. Uočava se postojanje opadajuće eksponencijalne zavisnosti kod ispitanika ženskog pola. Kod ispitanika muškog pola trend opadanja vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 sa starenjem pokazuje linearnu zavisnost (nagib prave $slope= - 0,008\pm 0,002$).

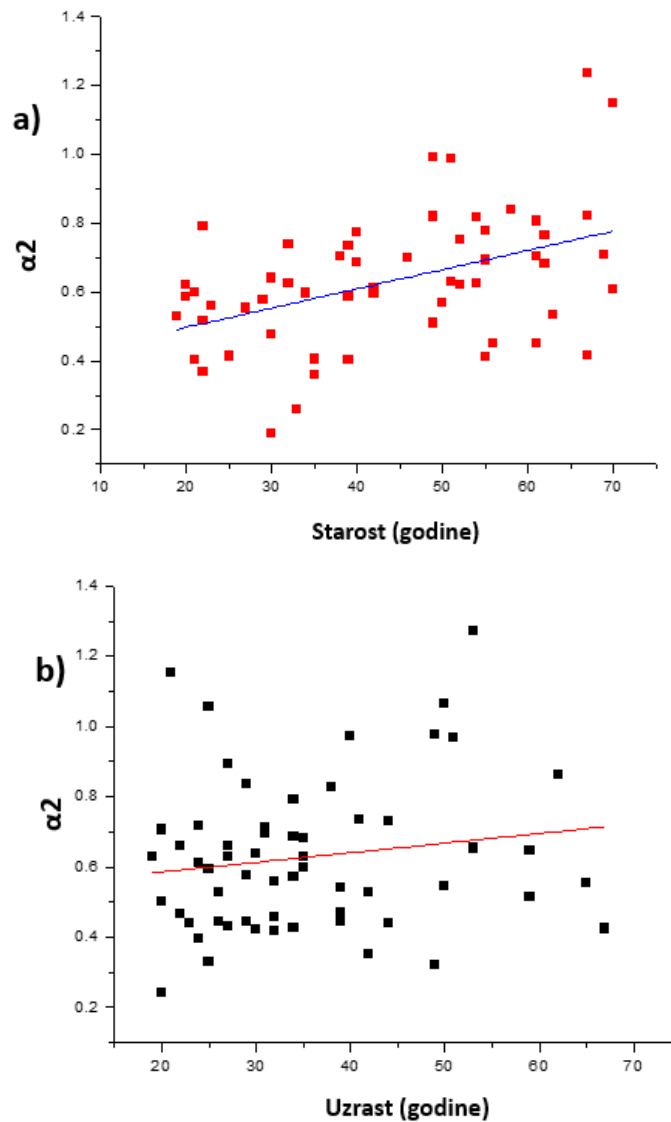
4.5.1.2 Trend promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda



Grafikon 42. Trend promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 sa godinama kod a) nepušača i b) pušača

Promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 sa starenjem ispitanika u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda, prikazane su na grafikonu 42. U obe ispitivane grupe (kod nepušača i pušača) pokazano je postojanje opadajuće eksponencijalne zavisnosti između vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 i godina ispitanika.

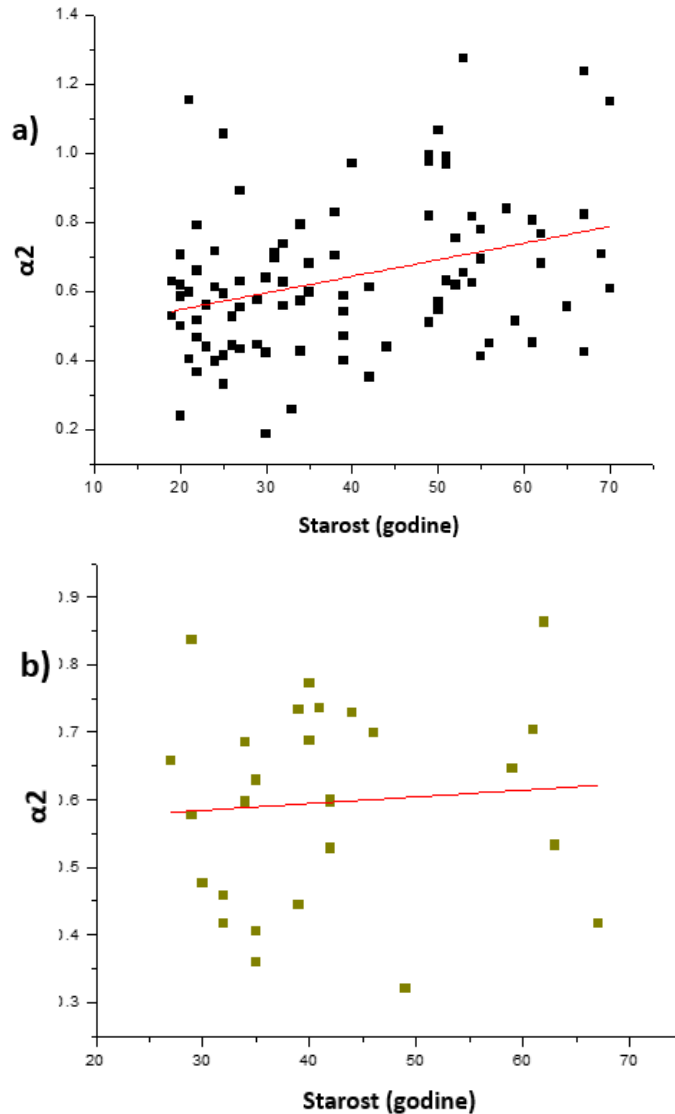
4.5.1.3 Trend vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 u odnosu na pol ispitanika



Grafikon 43. Trend promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 sa godinama kod ispitanika a) ženskog pola b) muškog pola

Trend promena vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 sa povećanjem godina, a u odnosu na pol ispitanika, prikazan je na grafikonu 43. Uočava se postojanje rastuće linearne zavisnosti između vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 i starosti ispitanika, pri čemu je nagib prave strmiji kod ispitanika ženskog pola u odnosu na muški pol (nagib prave kod žena $slope=0,007\pm 0,001$ vs. nagib prave kod muškaraca $slope=0,004\pm 0,001$).

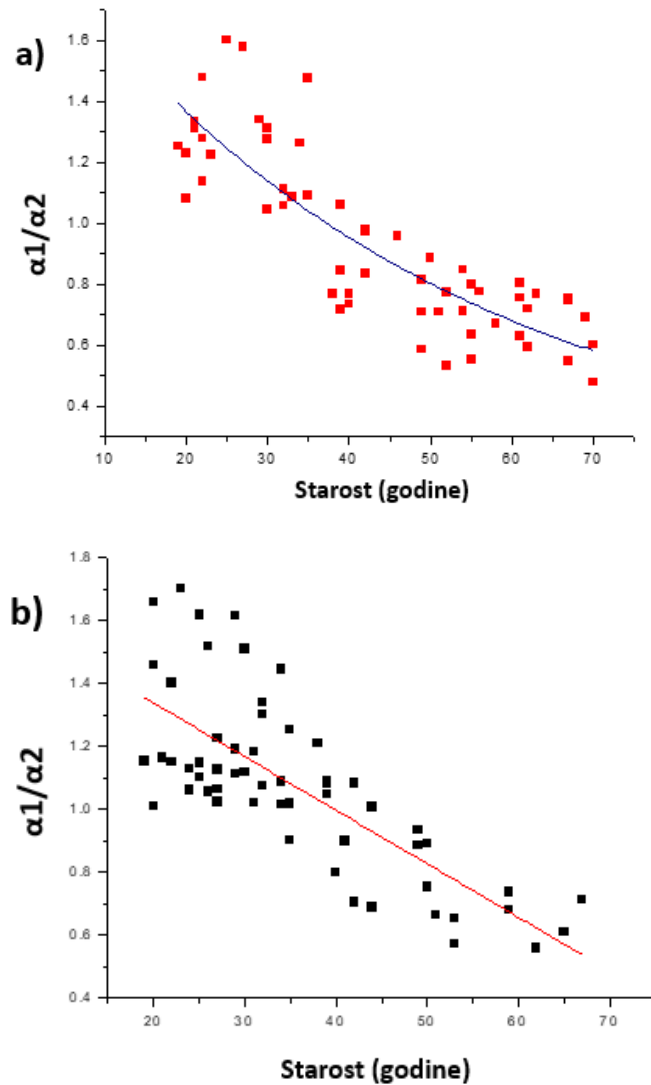
4.5.1.4 Trend promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda



Grafikon 44. Trend promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 sa godinama kod a) nepušača i b) pušača

Promene vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 sa starenjem ispitanika, a u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda, prikazane su na grafikonu 44. I u grupi nepušača i u grupi pušača dokazano je postojanje rastuće linearne zavisnosti između vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 i godina ispitanika, pri čemu se strmiji nagib prave uočava u grupi nepušača (nagib prave kod nepušača $slope=0,005\pm 0,001$ vs. nagib prave kod pušača $slope=0,003\pm 0,001$).

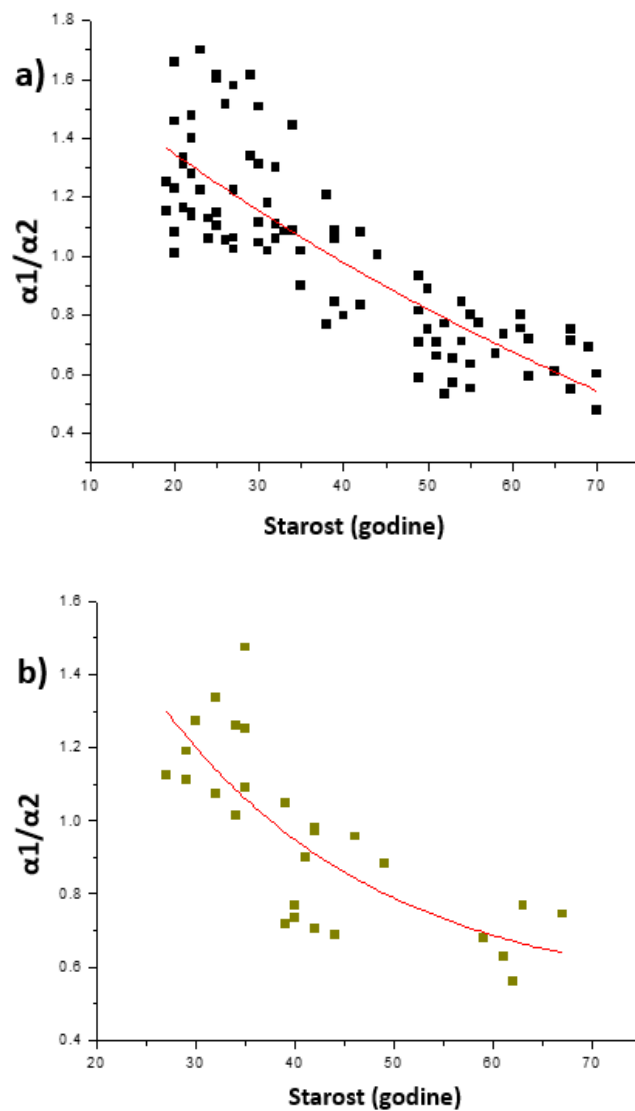
4.5.1.5 Trend vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 u odnosu na pol ispitanika



Grafikon 45. Trend promene vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 sa godinama kod ispitanika a) ženskog pola b) muškog pola

Trend promena vrednosti odnosa skalarnih faktora α_1/α_2 sa starenjem ispitanika u odnosu na pol, prikazan je na grafikonu 45. Uočava se postojanje opadajuće eksponencijalne zavisnosti kod ispitanika ženskog pola. Kod ispitanika muškog pola trend opadanja vrednosti odnosa skalarnih faktora sa starenjem pokazuje linearnu zavisnost (nagib prave $slope = -0,017 \pm 0,001$).

4.5.1.6 Trend vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda

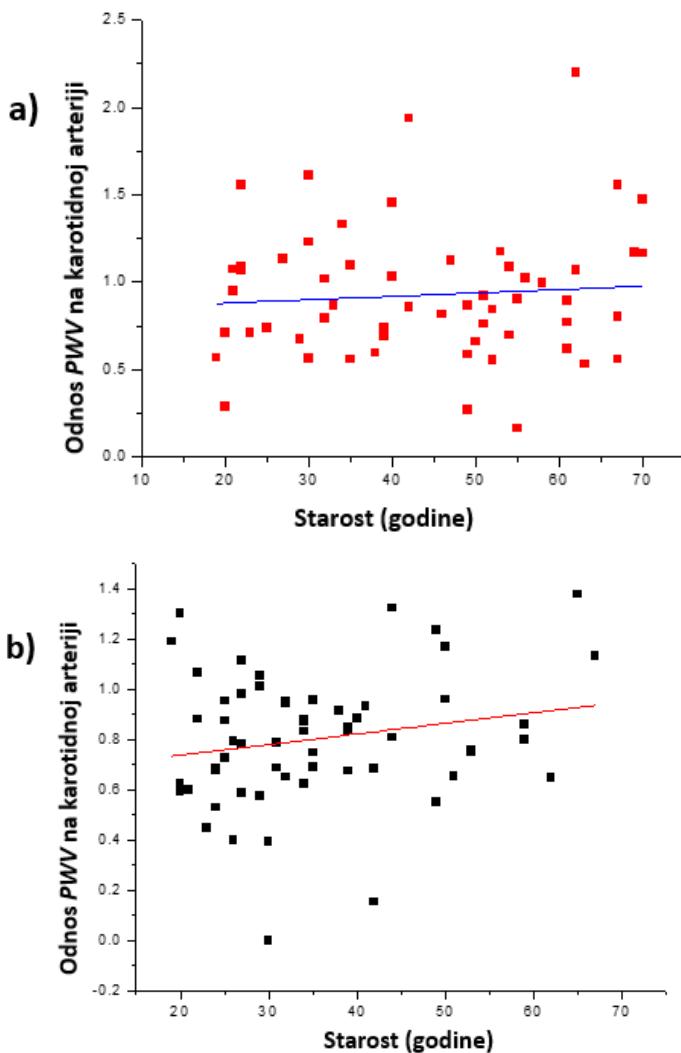


Grafikon 46. Trend promene vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 sa godinama kod a) nepušača i b) pušača

Promene vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 sa starenjem ispitanika u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda, prikazane su na grafikonu 46. U obe ispitivane grupe pokazano je postojanje opadajuće eksponencijalne zavisnosti između vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata i godina ispitanika.

4.5.2 Odnos brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji

4.5.2.1 Trend promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji u odnosu na pol ispitanika

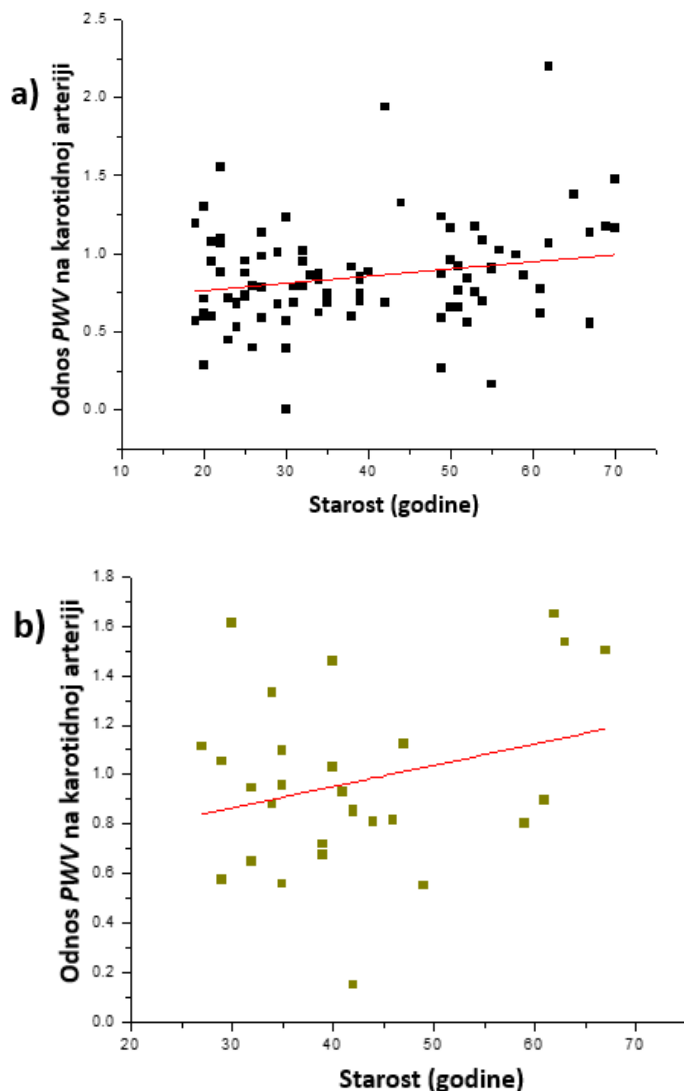


Grafikon 47. Trend promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji kod ispitanika a) ženskog pola b) muškog pola; *PWV* (*Pulse wave velocity*) - brzina prostiranja pulsni talasa

Promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsni talasa u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji sa starošću ispitanika prikazane su grafikonom 47. I kod ispitanika ženskog pola i kod ispitanika muškog pola postoji rastuća linearna zavisnost između vrednosti odnosa brzina i godina ispitanika, pri čemu je strmiji nagib prave prisutan kod

muškaraca (nagib prave kod muškaraca $slope=0,043\pm,02$ vs. nagib prave kod žena $slope=0,019\pm,02$).

4.5.2.2 Trend promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda



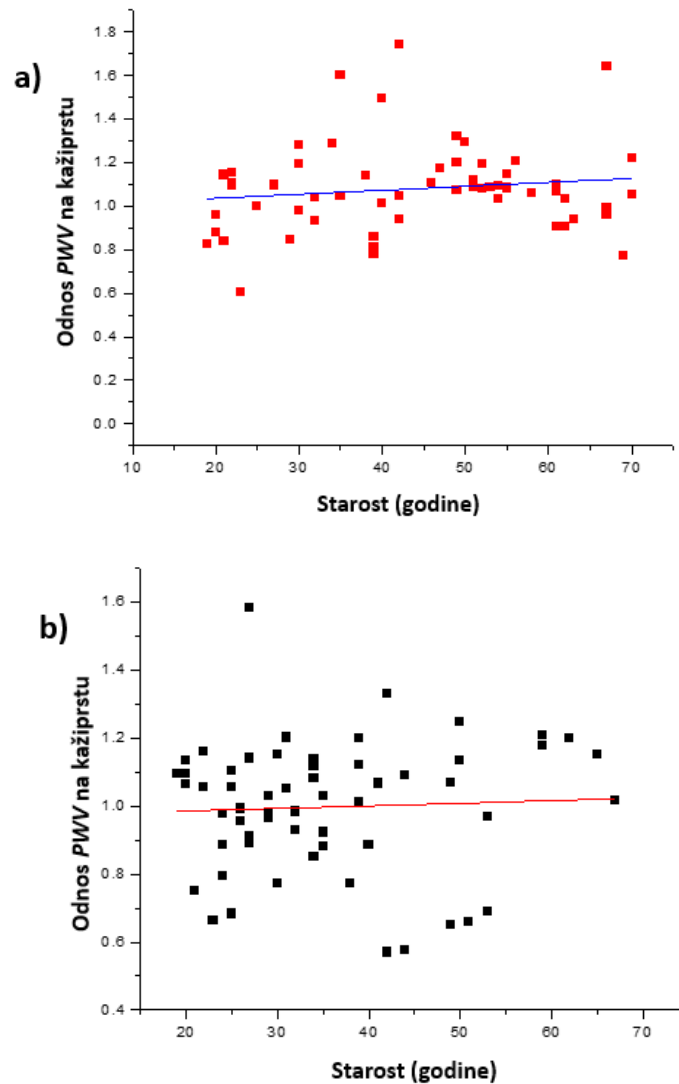
Grafikon 48. Trend promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji kod a) nepušača i b) pušača; PWV (*Pulse wave velocity*) - brzina prostiranja pulsnih talasa

Promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa (*PWV - Pulse wave velocity*) u stojećem i ležećem položaju na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji, a u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda, prikazane su na grafikonu 48. U obe grupe pokazano

je postojanje rastuće linearne zavisnosti između odnosa *PWV* i uzrasta ispitanika, sa većim nagibom prave u grupi pušača (pušači $slope=0,009\pm 0,006$ vs. nepušači $slope=0,004\pm 0,002$),

4.5.3 Odnos brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levom kažiprstu

4.5.3.1 Trend promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levom kažiprstu u odnosu na pol ispitanika

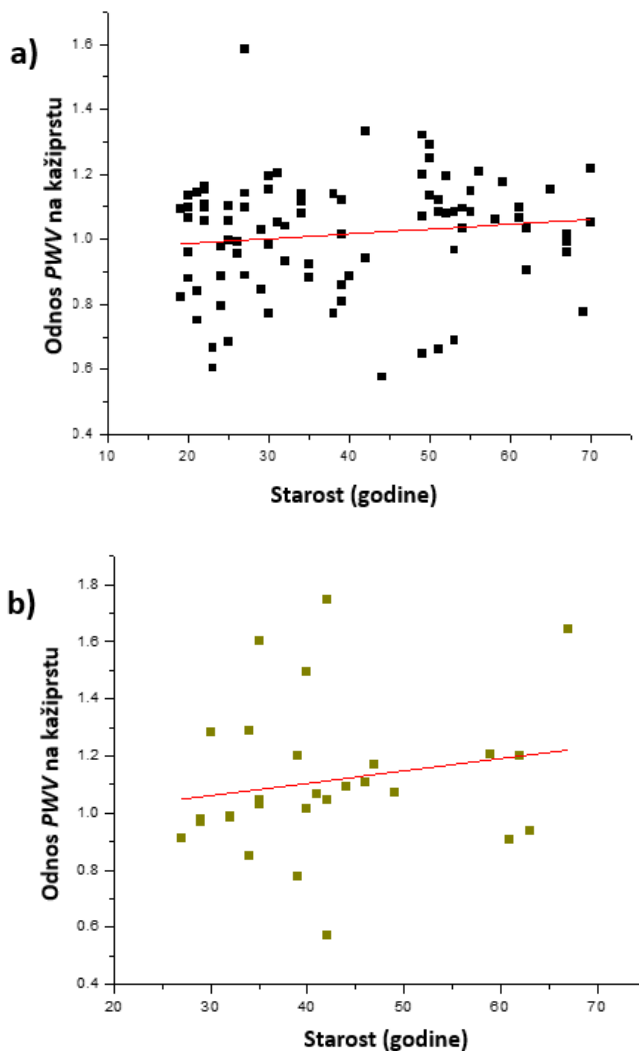


Grafikon 49. Trend promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levom kažiprstu kod ispitanika a) ženskog pola b) muškog pola; *PWV* (*Pulse wave velocity*) - brzina prostiranja pulsnih talasa.

Na grafikonu 49 prikazan je trend promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levom kažiprstu u odnosu na starost ispitanika. I kod

žena i kod muškaraca pokazano je postojanje rastuće linearne zavisnosti (žene $slope=0,002\pm0,001$ vs. muškarci $slope=0,001\pm0,002$).

4.5.3.2 Trend promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levom kažiprstu u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda

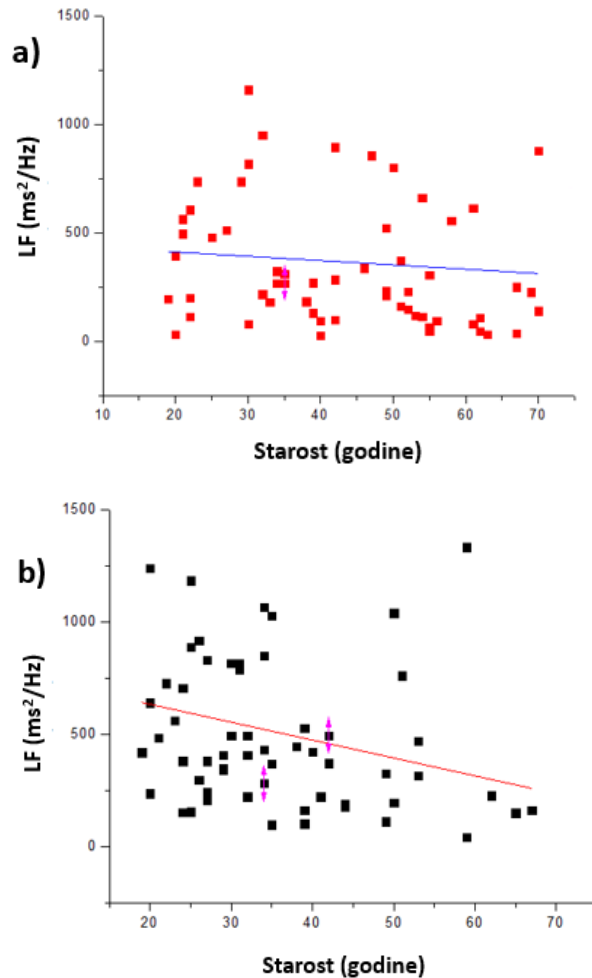


Grafikon 50. Trend promene vrednosti odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa u stojećem i ležećem položaju na levom kažiprstu kod a) nepušača i b) pušača; *PWV* (*Pulse wave velocity*) – brzina prostiranja pulsnih talasa.

Trend promene odnosa brzina prostiranja pulsnih talasa (*PWV* - *Pulse wave velocity*) između stojećeg i ležećeg položaja na levom kažiprstu sa starošću, kod nepušača i pušača prikazan je na grafikonu 50. U obe grupe uočeno je postojanje rastuće linearne zavisnosti između *PWV* i starosti ispitanika, sa većim nagibom prave u grupi pušača u odnosu na nepušače (pušači $slope=0,004\pm0,002$ vs. nepušači $slope=0,001\pm0,001$).

4.5.4 Parametri varijabilnosti srčane frekvencije

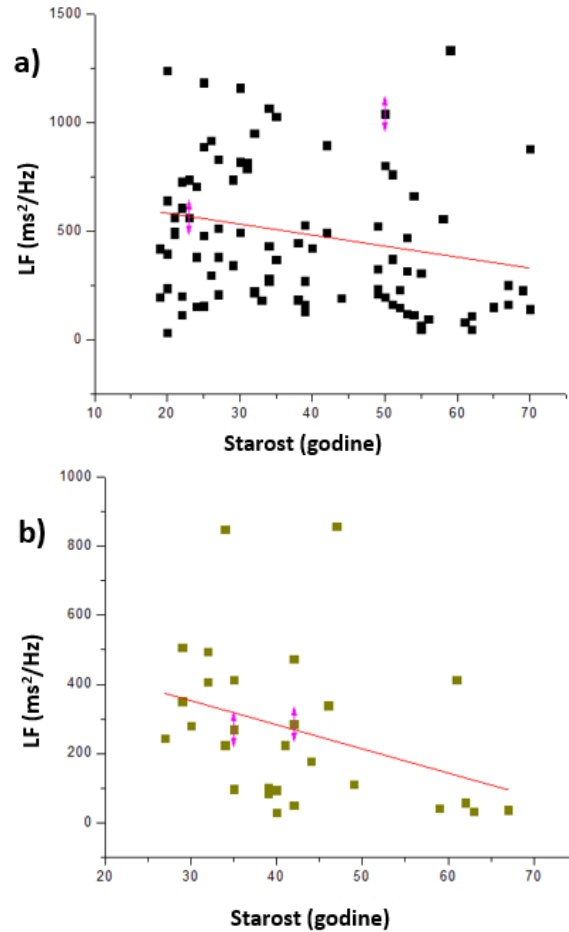
4.5.4.1 Trend promene vrednosti snage spektralne gustine za niske frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na pol ispitanika



Grafikon 51. Trend promene vrednosti snage spektralne gustine za niske frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (*LF* - *low frequency*) kod ispitanika: a) ženskog pola b) muškog pola

Trend promene snage spektralne gustine za niske frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije sa starenjem ispitanika, a u odnosu na njihov pol, prikazan je na grafikonu 51. Opadajuća linearna zavisnost, uočena je i kod ispitanika ženskog i kod ispitanika muškog pola, pri čemu je nagib prave bio veći u populsciji muškaraca (žene $slope = -1,97 \pm 0,9$ vs. muškarci $slope = -7,96 \pm 3,81$)

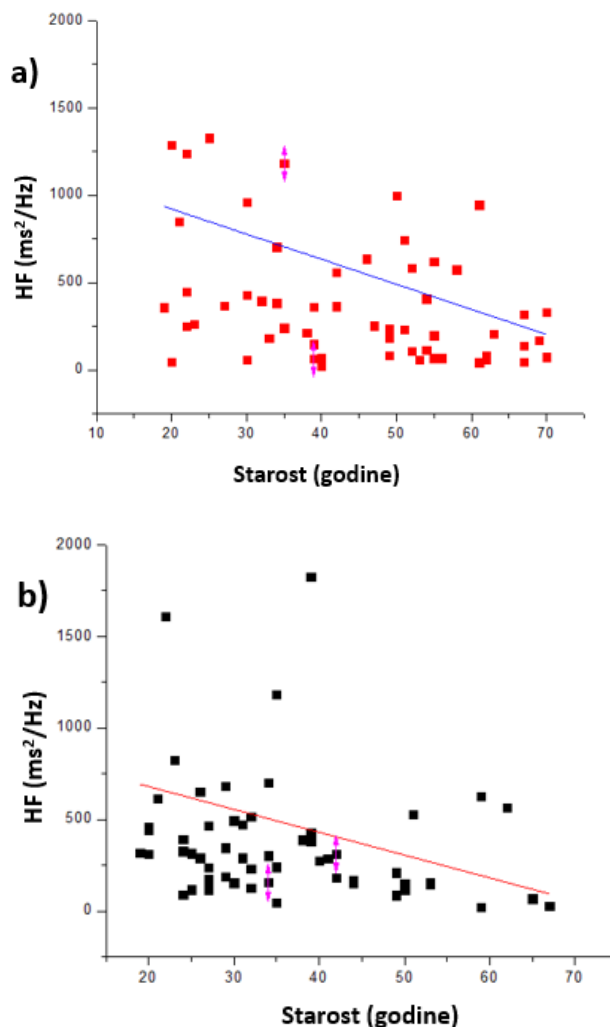
4.5.4.2 Trend promene vrednosti snage spektralne gustine za niske frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda



Grafikon 52. Trend promene vrednosti snage spektralne gustine za niske frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (*LF* - *low frequency*) kod a) nepušača i b) pušača

Promena snage spektralne gustine za niske frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (*LF* - *low frequency*) sa starenjem ispitanika, a u odnosu na postojanje navike pušenja prikazana je na grafikonu 52. Opadajuća linearna zavisnost između *LF* i starosti ispitanika prisutna je u obe grupe, ali je nagib prave strmiji u grupi pušača (pušači $slope = -6,98 \pm 3,61$ vs. nepušači $slope = -5,06 \pm 2,61$).

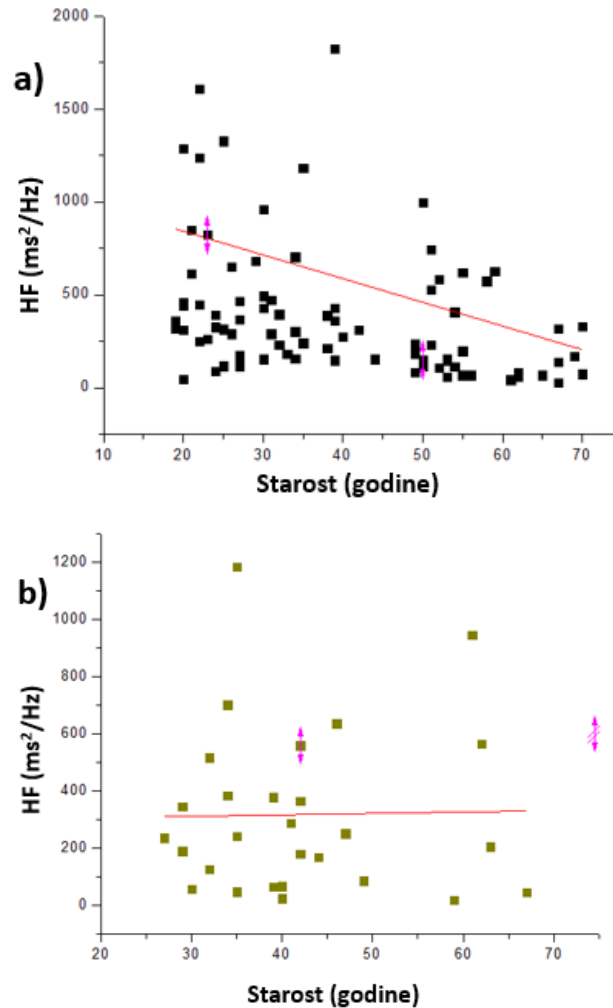
4.5.4.3 Trend promene vrednosti snage spektralne gustine za visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na pol ispitanika



Grafikon 53. Trend promene vrednosti snage spektralne gustine za visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (*HF - high frequency*) kod ispitanika: a) ženskog pola b) muškog pola

Trend promene snage spektralne gustine za visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (*HF - high frequency*) sa starenjem ispitanika, a u odnosu na njihov pol, prikazan je na grafikonu 53. Opadajuća linearna zavisnost između *HF* i starosti ispitanika pokazana je u obe grupe, sa većim nagibom prave u populaciji ispitanika ženskog pola (žene $slope = -14,34 \pm 6,19$ vs. muškarci $slope = -12,46 \pm 6,15$).

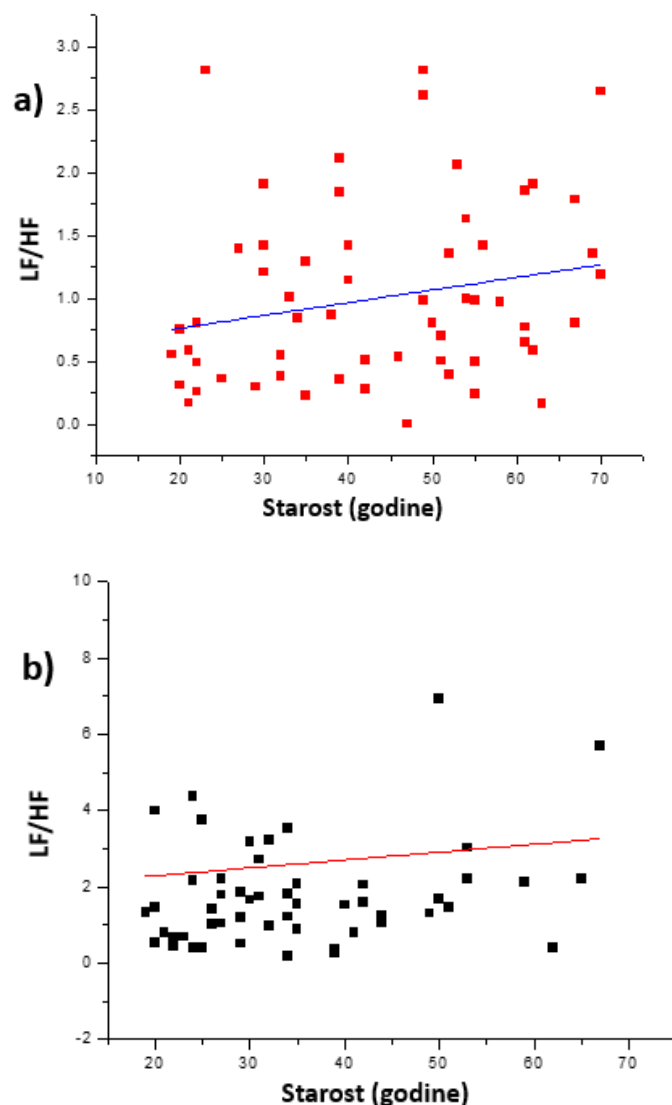
4.5.4.4 Trend promene vrednosti snage spektralne gustine za visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda



Grafikon 54. Trend promene vrednosti snage spektralne gustine za visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (*HF* - *high frequency*) kod a) nepušača i b) pušača

Promena snage spektralne gustine za visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (*HF* - *high frequency*) sa starenjem ispitanika, a u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda prikazana je na grafikonu 54. Opadajuća linearna zavisnost između *HF* i starosti ispitanika prisutna je u grupi nepušača (nepušači $slope = -12,75 \pm 4,99$). Pušači su sa druge strane pokazivali rastuću linearnu zavisnost između vrednosti *HF* i starosti ispitanika (pušači $slope = 0,51 \pm 0,21$).

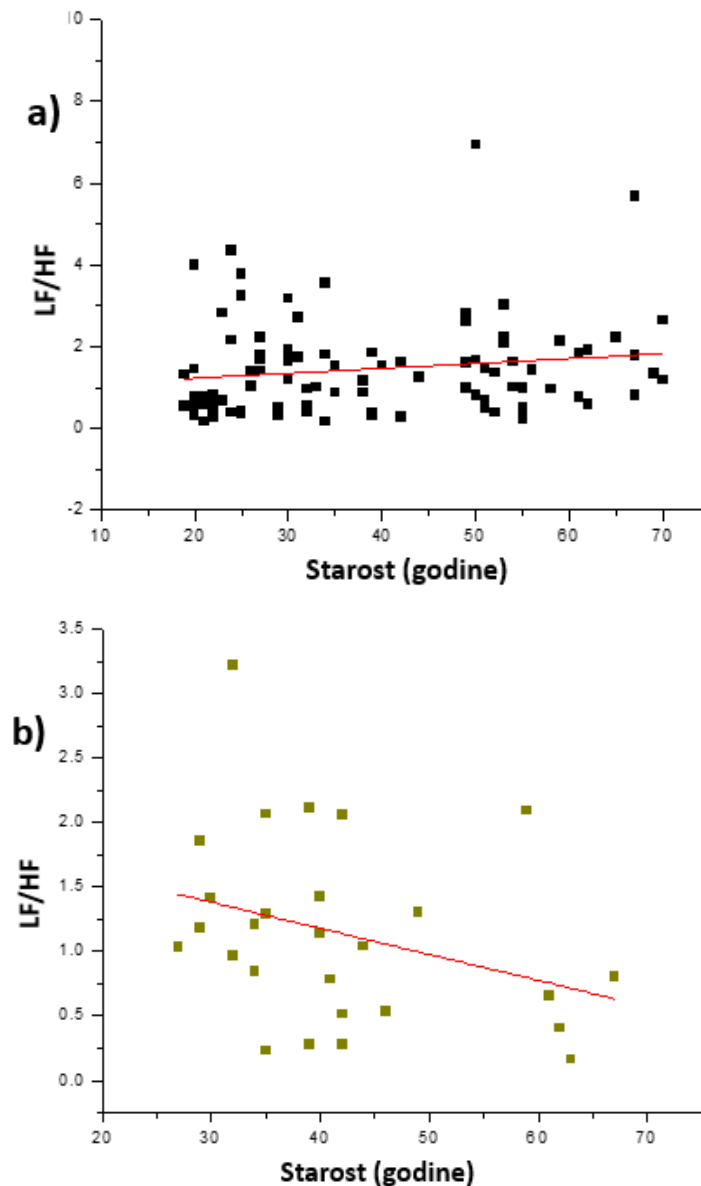
4.5.4.5 Trend promene odnosa vrednosti snage spektralne gustine za niske i visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na pol ispitanika



Grafikon 55. Trend promene odnosa vrednosti snage spektralne gustine za niske i visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (LF/HF ; - LF - low frequency HF - high frequency) kod ispitanika: a) ženskog pola b) muškog pola

Trend promene odnosa vrednosti snage spektralne gustine za niske i visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (LF/HF ; - LF - low frequency, HF - high frequency) sa starenjem ispitanika, a u odnosu na njihov pol, prikazan je na grafikonu 55. Rastuća linearna zavisnost između LF/HF i starosti ispitanika pokazana je u obe grupe, sa većim nagibom prave u populaciji ispitanika muškog pola (muškarci $slope=0,02\pm 0,01$ vs. žene $slope=0,01\pm 0,01$).

4.5.4.6 Trend promene odnosa vrednosti snage spektralne gustine za niske i visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije u odnosu na postojanje navike konzumiranja duvanskih proizvoda



Grafikon 56. Trend promene odnosa vrednosti snage spektralne gustine za niske i visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (LF/HF ; - LF – low frequency HF - high frequency) kod a) nepušača i b) pušača

Promena odnosa vrednosti snage spektralne gustine za niske i visoke frekvencije varijabilnosti srčane frekvencije (LF/HF ; LF - low frequency, HF - high frequency) u odnosu na starost ispitanika (grafikon 56) imala je u grupi nepušača rastuću linearnu zavisnost ($slope=0,01\pm 0,008$). Kod pušača je promena LF/HF u odnosu na broj godina ispitanika pokazivala opadajuću linearnu zavisnost ($slope = - 0,02\pm 0,01$).

4.6 Prediktori vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2

Prediktori povoljnih vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 ($\alpha_1/\alpha_2 > 1$), koji ukazuju na veće postojanje fluktuacije amplitude talasnog oblika arterijskog protoka krvi u populaciji ispitanika starosti između 35 i 55 godina prikazani su u tabeli 6. Primenom modela linearne regresije utvrđeno je da bavljenje organizovanom, doziranom i kontrolisanom fizičkom aktivnošću predstavlja pozitivni, a konzumacija duvanskih proizvoda i prekomerna uhranjenost ispitanika negativni preiktor nastupanja vednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 , koje ukazuju na veću fluktuaciju amplitude protoka. Međutim, ni za jedan od pomenutih prediktora nije postojala statistička značajnost ($p > 0,05$).

Tabela 6. Prediktori vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 karakterističnih za veću fluktuaciju amplitude talasnog oblika arterijskog protoka krvi u populaciji ispitanika starosti između 35 i 55 godina ($n=47$)

Nezavisna varijabla	Univarijantna regresija				p
	B	OR	95% interval poverenja		
			donja granica	gornja granica	
Fizička aktivnost	0,501	1,651	0,370	7,371	>0,05
Pušenje	-0,361	0,729	0,174	3,056	>0,05
Prekomerna uhranjenost	-0,178	0,837	0,202	3,474	>0,05

B – nestandardizovan B indeks – nagib prave koja povezuje prediktore i vrednost zavisne varijable; OR (*Ods Ratio* – Količnik šansi) – verovarnoća nastupanja vrednosti od interesa
* $p < 0,05$

Prediktivni uticaj navedenih faktora životnog stila (učešće u organizovanoj, doziranoj i kontrolisanoj fizičkoj aktivnosti, konzumacija duvanskih proizvoda i prekomerna uhranjenosti) na vrednost odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 ispitivali smo i u ukupnoj populaciji.

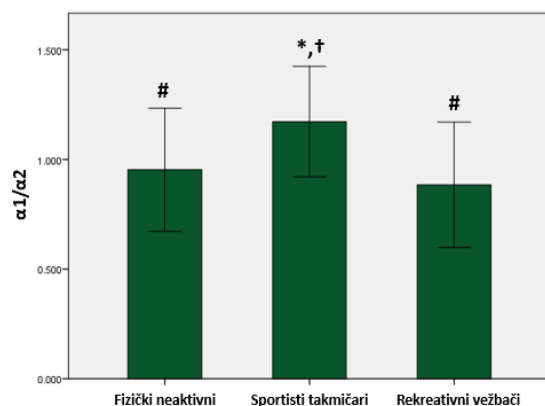
Tabela 7. Prediktori povoljnih vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 u ukupnoj ispitivanoj populaciji (n=119)

Nezavisna varijabla	Univarijantna regresija				
	B	OR	95% interval poverenja		p
			donja granica	gornja granica	
Fizička aktivnost	0,963	2,621	1,220	5,631	0,014*
Pušenje	-0,537	0,585	0,246	1,391	0,225
Prekomerna uhranjenost	-0,517	0,596	0,275	1,294	0,191

B – nestandardizovan B indeks – nagib prave koja povezuje prediktore i vrednost zavisne varijable; OR (*Ods Ratio* – Količnik šansi) – verovarnoća nastupanja vrednosti od interesa
*p<0,05

Prediktori povoljnih vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 ($\alpha_1/\alpha_2 > 1$) u ukupnoj ispitivanoj populaciji prikazani su u tabeli 7. Primenom modela linearne regresije utvrđeno je da ispitanici koji su uključeni u organizovanu, doziranu i kontrolisanu fizičku aktivnost imaju 2,62 puta veću verovatnoću postojanja povoljnih vrednosti odnosa α_1/α_2 u odnosu na ispitanike koji su fizički neaktivni (B=0,963; p=0,014; OR=2,62). Konzumiranje duvanskih proizvoda i prekomerna uhranjenost ispitanika ukazivali su na veću verovatnoću pojave nepovoljnih vrednosti odnosa α_1/α_2 , ali bez statističke značajnosti predikcije (B=-0,537; p=0,225; OR=0,585 i B=-0,517; p=0,191; OR=0,275 respektivno).

Kako je učešće u organizovanoj, doziranoj i kontrolisanoj fizičkoj atktivnosti povezano sa vrednostima odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 većim od 1, koje ukazuju na veću fluktuaciju amplitude signala talasnog oblika protoka krvi, ispitali smo postojanje razlike u vrednostima odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 između fizički neaktivnih ispitanika, sportista takmičara i rekreativnih vežbača u ispitivanoj populaciji.



Grafikon 57. Odnos skalarnih koeficijenata α_1/α_2 u odnosu na učešće u sportskim aktivnostima u ispitivanoj populaciji. Vrednosti parametra prikazane su kao srednja vrednost \pm SD, * $p < 0,05$ u odnosu na opštu populaciju, # $p < 0,05$ u odnosu na sportiste takmičare, † $p < 0,05$ u odnosu na rekreativne vežbače.

Vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 u odnosu na učešće ispitanika u sportskim aktivnostima prikazane su na grafikonu 57. Sportisti takmičari imali su statistički značajno veće vrednosti α_1/α_2 u odnosu na fizički neaktivne ispitanike ($1,17 \pm 0,25$ vs. $0,95 \pm 0,28$; $p < 0,01$) i u odnosu na rekreativne vežbače ($1,17 \pm 0,25$ vs. $0,88 \pm 0,8$; $p < 0,01$). Statistički značajna razlika u odnosu skalarnih koeficijenata α_1/α_2 između fizički neaktivnih ispitanika i rekreativnih vežbača nije postojala ($p > 0,05$).

Tabela 8. Takmičarski sport kao prediktor povoljnih vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 u ispitivanoj populaciji

Nezavisna varijabla	Univarijantna regresija				
	B	OR	95% interval poverenja		p
			donja granica	gornja granica	
Takmičarski sport	3,224	25,13	5,209	121,236	0,001*

B – nestandardizovan B indeks – nagib prave koja povezuje prediktore i vrednost zavisne varijable; OR (*Ods Ratio* – Količnik šansi) – verovatnoća nastupanja vrednosti od interesa
* $p < 0,05$

U tabeli 8 prikazani su rezultati dobijeni primenom modela linearne regresije u predikciji povoljnih vrednosti odnosa α_1/α_2 , koje ukazuju na veću fluktuaciju amplitude talasnog oblika arterijskog protoka krvi, kod ispitanika uključenih u sportske aktivnosti. Ispitanici koji se bave takmičarskim sportom imaju oko 25 puta veću verovatnoću ispoljavanja povoljnih vrednosti

odnosa α_1/α_2 ($\alpha_1/\alpha_2 > 1$) u odnosu na ispitanike koji rekreativno vežbaju (B=3,224; p=0,001; OR=25,13).

5. DISKUSIJA

Zastupljenost ispitanika ženskog i muškog pola u našoj studiji bila je ravnomerna (50% žena vs. 50% muškaraca).

Budući da su kriterijumi za učestvovanje u studiji bili dobro opšte stanje ispitanika, normalan nalaz fizikalnog pregleda po sistemima organa, odsustvo konzumiranja psiho-aktivnih supstanci, odsustvo konzumiranja bilo kakve terapije, arterijski krvni pritisak unutar fizioloških vrednosti, odsustvo drugih kardiovaskularnih oboljenja, diabetes melitusa, metaboličkog sindroma i drugih hroničnih nezaraznih bolesti, kao i karcinoma, ispitanici su u najvećoj meri vodili zdrav stil života.

Odsustvo postojanja hroničnih nezaraznih bolesti i konzumiranje stalne terapije otežalo je pronalaženje ispitanika starijih od 50 godina koji bi zadovoljili kriterijume studije. Nakon 50. godine incidencija pojave hroničnih nezaraznih oboljenja počinje naglo da raste u opštoj populaciji, te se u opštoj populaciji smanjuje udeo potpuno zdravih osoba (Lloyd-Jones *et al.*, 2006). Navedena konstatacija uslovlila je neravnomernu raspodelu ispitanika u starosnim kategorijama u našoj studiji, sa učešćem ispitanika starijih od 50 godina sa samo 30%.

Zdrav stil života ispitanika uslovio je takođe i neravnomernu raspodelu ispitanika prema postojanju navike o konzumiranju duvanskih proizvoda. Zastupljenost pušača u ispitivanoj populaciji iznosila je svega 24%. Poslednjih decenija se sve više podiže svest opšte populacije o dugoročnim štetnim posledicama koje ima kontinuirano konzumiranje duvanskih proizvoda po zdravlje, pre svega na kardiovaskularni sistem. Dugogodišnji unos nikotina, katrana i ugljen-monoksida dovodi do narušavanja funkcije velikog broja organskih sistema. Prestanak konzumacije duvanskih proizvoda se poslednjih godina sprovodi kroz različite edukativne sadržaje i programe, ali i kroz povećanje cena zdravstvenog osiguranja i lečenja u odnosu na nepušače (Athar *et al.*, 2016; West, 2017).

Oko polovine naših ispitanika vodilo je sedentarni način života, bez učestvovanja u organizovanim sportskim aktivnostima. Prema izveštaju Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*Center for Disease Control and Prevention - CDC*) sačinjenom na osnovu podataka iz perioda od 2017. do 2020 godine, oko 30% stanovnika u SADu vodi sedentarni način života, bez učestvovanja u organizovanim sportskim aktivnostima, dok se ostatak populacije rekreativno ili takmičarski bavi sportskim aktivnostima (CDC 2022). Prema podacima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović – Batut“ iz 2014. godine, oko 60% odraslih stanovnika Republike Srbije vodi sedentarni način života (Institut za javno zdravlje Batut, 2014). Veća zastupljenost sedentarnog životnog stila u našoj studiji može biti posledica sprovođenja većeg dela ovog istraživanja tokom pandemije COVID 19. Više studija ukazalo je na pojavu smanjenja učešća pojedinaca u sportskim aktivnostima tokom pandemije zbog održavanja fizičke distance, zatvaranja sportskih centara, dvorana i teretana (Wilke *et al.*, 2021; Puccinelli *et al.*, 2021).

Pri posmatranju starosti ispitanika možemo primetiti da je srednja vrednost godina života ispitanika ženskog pola statistički značajno bila veća u odnosu na ispitanike muškog pola ($44,0 \pm 15,3$ vs. $35,5 \pm 12,3$ godina). U populaciji ispitanika starijih od 50 godina, ispitanice ženskog pola su se u većem broju odazvale učestvovanju u studiji (71% žena vs. 29% muškaraca). U populaciji mlađoj od 50 godina odaziv ispitanika muškog pola za učešće u studiji bio je nešto veći u odnosu na ispitanike ženskog pola (58% muškaraca vs. 42% žena). Objašnjenje većeg odziva žena starije životne dobi učešću u našem istraživanju, koje je obuhvatalo fizikalni pregled i konsultaciju medicinskog osoblja u saglasnosti je sa rezultatima QUALICOPC studije

(Thompson *et al.*, 2016). Prema rezultatima navedene studije, osobe ženskog pola se češće u odnosu na osobe muškog pola, odlučuju da potraže pomoć medicinskog osoblja kada se jave prvi simptomi i klinički znaci različitih oboljenja. Takođe, osobe ženskog pola se češće u odnosu na osobe muškog pola, odazivaju na redovne sistematske preglede.

Unapređena verzija optičkog senzora pokazala je odličnu adaptibilnost prema površini kože ispitanika, dok je korišćenje hipoalergijskog silikona pri izradi kalupa u koji su smeštene komponente senzora omogućilo odsustvo bilo kakvog diskomforta ili dermatoloških reakcija kod ispitanika na kojima je senzor testiran.

Postavljanje senzora u regiji iznad projekcije leve zajedničke karotidne arterije (*a. carotis communis sinistra*) bilo je veoma jednostavno, kao i njegovo pričvršćivanje za površinu kože papirnim flasterom i nije iziskivalo posebnu obučenosť istraživača. Takođe, bilo je veoma lako i brzo vizuelizovati snimljeni signal talasnog oblika arterijskog protoka krvi na ekranu računara. Tokom celog procesa snimanja senzor je zadržavao direktan kontakt sa kožom ispitanika, čime je bilo omogućeno dobijanje kontinuiranog višeminutnog signala, pogodnog za dalju matematičku obradu.

Višeminutni signali arterijskog protoka krvi dobijeni korišćenjem unapređene verzije senzora nisu pokazivali prisustvo artefakta koji potiču od kontrakcija pomoćne respiratorne muskulature, a samim tim i ponavljanje snimanja u cilju dobijanja signala adekvatnog za dalju analizu nije bilo potrebno. Odsustvo artefakta omogućio je broj dioda i fototranzistora u unapređenoj verziji senzora, kao i njihov specifičan raspored u kalupu kvadratnog oblika.

Komfornost za ispitanika, lako postavljanje senzora, laka vizuelizacija signala i odsustvo artefakta prilikom višeminutnog snimanja talasnog oblika arterijskog protoka krvi čine unapređenu verziju senzora mnogo pogodnijom za korišćenje u cilju dobijanja signala adekvatnog za dalje matematičke analize (Žikić, 2008; Djuric *et al.*, 2017).

Vrednosti telesne mase, indeksa telesne mase i procenta telesnih mišića bile su statistički značajno veće u grupi ispitanika muškog pola. Sa druge strane, procenat telesnih masti bio je statistički značajno veći kod ispitanika ženskog pola. Razlike u vrednostima procenta ukupnih telesnih masti se na prvom mestu javljaju usled razlike u procentu esencijalnih masti koji postoji između muškaraca i žena. U populaciji muškaraca procenat esencijalnih masti iznosi 2 – 5%, dok se u populaciji žena procenat esencijalnih masti kreće između 10 i 13 %. Esencijalne masti predstavljaju procenat ukupnih telesnih masti koje su neophodne za termičku izolaciju tela, zaštitu vitalnih organa trbušne duplje, skladištenje i sintezu vitamina i sintezu steroidnih jedinjenja, neophodnih za efikasnu ćelijsku komunikaciju (Tomlinson *et al.*, 2019). Navedene razlike u telesnoj kompoziciji mogu biti objašnjene razlikama u efektima muških i ženskih polnih hormona. Pod uticajem ženskih polnih hormona kod ispitanika ženskog pola dolazi do veće akumulacije masnog tkiva, dok se kod pripadnika muškog pola pod uticajem muških polnih hormona u većoj meri deponuje mišićno tkivo (Ben Mansour *et al.*, 2021).

Kod ispitanika, muškog i ženskog pola pokazano je smanjenje telesne visine sa starenjem ispitanika. Navedena razlika u telesnoj visini može biti objašnjena činjenicom da su pripadnici generacija rođeni poslednjih dekada XX i tokom XXI veka viši u odnosu na generacije rođene tokom ranijih dekada XX veka. Velika metanalitička studija sprovedena od strane *NCD Risk Factor Collaboration* 2016. godine, koja je obuhvatila preko 1400 studija koje su u svojoj metodologiji sprovodile merenje telesne visine u periodu između 1986 i 1996. godine, pokazala je statistički značajno povećanje telesne visine kako u populaciji muškaraca tako i u populaciji žena rođenih poslednjih godina XX veka u odnosu na početak stoleća (*NCD Risk Factor Collaboration*, 2016). Takođe, kao jedan od razloga smanjenja telesne visine sa starenjem

ispitanika, u literaturi se navodi smanjenje mišićne mase ispitanika sa starenjem, kao i smanjenje gustine koštanog tkiva nastalo usled razvoja osteoporoze, zbog čega dolazi do pojave kompresivnih preloma pršljenova. Upravo je osteoporoza glavni razlog zbog koga dolazi do smanjenja telesne visine u populaciji postmenopauzalnih žena (Huang *et al.*, 2013). Rezultati velike longitudinalne studije praćenja telesne visine tokom starenja ispitanika sprovedene u Velikoj Britaniji (*English Longitudinal Study of Aging - ELSA*) su u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u našem istraživanju (Fernihough and McGovern, 2015).

Tokom starenja postoji tendencija povećanja procenta telesnih masti kod ispitanika oba pola. U našoj studiji, kod ispitanika ženskog i muškog pola, procenat telesnih masti bio je statistički značajno veći kod ispitanika starijih od 50 godina u odnosu na ispitanike mlađe od 50 godina, što je u saglasnosti sa rezultatima studije koju su sprovedeli Schorr i saradnici (Schorr *et al.*, 2018).

U populaciji ispitanika ženskog pola telesna masa, indeks telesne mase i procenat telesnih masti pokazivali su trend porasta tokom starenja. Sa druge strane procenat telesnih mišića smanjivao se sa starošću ispitanika ženskog pola.

U literaturi navodi se da je povećanje telesne mase koje nastaje kod postmenopauzalnih žena, praćeno centralnom distribucijom masnog tkiva. Navedene promene telesne kompozicije nastaju usled smanjenja nivoa estrogena nakon nastupanja menopauze, ali i zbog sve manje zastupljenosti zdravih životnih navika poput redovnog fizičkog vežbanja i balansirane ishrane u starijoj životnoj dobi. Centralna distribucija masnog tkiva dovodi do: smanjene tolerancije na glukozu, dislipidemije, hipertenzije i nastanka kardiovaskularnih bolesti. Budući da kardiovaskularne bolesti predstavljaju vodeći uzrok smrti žena u postmenopauzi, neophodno je redovno praćenje telesne kompozicije u populaciji srednjovečnih i starijih žena, kako bi se pojava centralizovane gojaznosti pravovremeno prevenirala (Kapoor, Collazo-Clavell and Faubion, 2017).

Smanjenje mišićne mase (sarkopenija) sa starenjem ispitanika ženskog pola objašnjava se najčešće progresivnim gubitkom motoneurona koji inervišu motorne jedinice u mišićima, ali i smanjenjem broja i veličine mišićnih vlakana. Sa procesom starenja nastupa progresivno opadanje mišićne funkcije, budući da gubitak motoneurona nije adekvatno kompenzovan reinervacijom mišićnih vlakana od strane preostalih motoneurona. Sa druge strane, na intracelularnom nivou, ključni faktori razvoja sarkopenije predstavljaju kvalitativne promene u posttranslacionim modifikacijama mišićnih proteina i gubitak koordinisane kontrole između ekspresije kontraktilnih filamenata, strukturalnih proteina mitohondrija i sarkoplazmatskog retikuluma (Wilkinson, Piasecki and Atherton, 2018).

Procenat telesnih masti pokazivao je trend porasta sa starenjem i u populaciji ispitanika muškog pola. U populaciji muškaraca distribucija masnog tkiva najčešće je centralnog tipa što je povezano sa povećanjem rizika od nastupanja kardiovaskularnih oboljenja, koja i u populaciji muškaraca predstavljaju vodeći uzrok nastupanja smrtnih ishoda. Zbog toga potrebno je pratiti promene telesne kompozicije i distribuciju masnog tkiva kod ispitanika muškog pola u srednjoj i starijoj životnoj dobi, u cilju prevencije razvoja centranog tipa gojaznosti (Ponti *et al.*, 2020).

Iako je procenat telesnih mišića imao statistički značajno veće vrednosti u populaciji ispitanika muškog pola, pokazivao je trend smanjenja sa starenjem. Primarna sarkopenija, koja se javlja tokom starenja zdravih ispitanika definiše se kao smanjenje mase skeletnih mišića, praćeno smanjenjem snage i efikasnosti mišićnog rada. Biološka osnova nastanka sarkopenije leži u opadanju broja i funkcije motornih neurona, praćenog smanjenjem broja i veličine vlakana u skeletnim mišićima. Sarkopenija koja se javlja u starijoj životnoj dobi i kod osoba muškog i

kod osoba ženskog pola, povezana je i sa češćim nastajanjem povreda i smanjenjem kvaliteta života ispitanika, ali takođe može biti prevenirana zdravim životnim stilom ispitanika, koji uključuje redovno fizičko vežbanje (Gustafsson and Ulfhake, 2021).

Poređenje vrednosti antropometrijskih parametara između nepušača i pušača, kod ispitanika ženskog i muškog pola, nije pokazalo postojanje statistički značajne razlike u ispitivanim parametrima. Međutim, ispitanici oba pola, koji su konzumirali duvanske proizvode imali su veće vrednosti telesne mase, indeksa telesne mase i procenta telesnih masti u odnosu na ispitanike koji su bili nepušači. Sa druge strane, procenat telesnih mišića imao je veće vrednosti u grupi nepušača u odnosu na pušače, kod ispitanika ženskog pola. Navedene razlike u vrednostima antropometrijskih parametara nastaju jer ispitanici oba pola, koji konzumiraju duvanske proizvode vode uglavnom sedentarni način života, te se ređe bave fizičkim vežbanjem, pa dolazi po povećanog deponovanja masnog u odnosu na mišićno tkivo (Vallance *et al.*, 2018).

Bavljenje sportskim aktivnostima uslovalo je pojavu razlika u parametrima telesne kompozicije kod ispitanika oba pola. U populaciji ispitanika ženskog pola učešće u rekreativnim i takmičarskim sportskim aktivnostima uslovalo je pojavu većih vrednosti telesne visine i procenata telesnih mišića i manjih vrednosti indeksa telesne mase i procenta telesnih masti u odnosu na fizički neaktivnu grupu. U populaciji muškaraca, ispitanici koji su se takmičarski i rekreativno bavili sportskim aktivnostima, pokazivali su niže vrednosti procenata telesnih masti i više vrednosti procenata telesnih mišića u odnosu na fizički neaktivne ispitanike. Rezultati naše studije ukazuju da bavljenje programiranom, organizovanom i doziranom fizičkom aktivnošću uslovljava pojavu povoljnih adaptacionih promena u telesnoj kompoziciji ispitanika. Niže vrednosti telesnih masti, naročito onih centralno lokalizovanih smanjuje rizik od razvoja ateroskleroze i kardiovaskularnih oboljenja. Sa druge strane, veći procenat telesnih mišića, naročito u starijoj životnoj dobi, smanjuje rizik od nastupanja povreda i preloma (ACSM, 2017). Navedene razlike u vrednostima parametara telesne kompozicije dobijene u našoj studiji u saglasnosti su sa rezultatima studija sprovedenih na evropskom i azijskom kontinentu (Bradbury *et al.*, 2017; Zou *et al.*, 2020).

Vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska pokazivale su trend rasta sa starenjem ispitanika u našoj studiji, ali statistički značajne razlike između starosnih kategorija ispitanika nisu uočene. Razlog zbog čega su vrednosti za sistolni i dijastolini arterijski pritisak bile u pomenutom opsegu, najverovatnije je činjenica da su prema protokolu studije, jedino zdravi ispitanici kod kojih nije došlo do razvoja hipertenzije mogli učestvovati u istraživanju.

Tokom strarenja ispitanika, morfološke i funkcionalne promene koje nastupaju u kardiovaskularnom sistemu, poznate su kao trijada vaskularnog zdravlja (*Vascular Health Triad*) vode razvoju hipertenzije, koja predstavlja jedan od glavnih faktora rizika za pojavu kardiovaskularnih oboljenja. Trijada vaskularnog zdravlja obuhvata disfunkciju endotelnog sloja krvnih sudova, razvoj hroničnog zapaljenja i imunski odgovor na njega, kao i razvoj oksidativnog stresa. Navedeni procesi dovode do pojave arterioskleroze i ateroskleroze. Povećanje krutosti zida arterijskih krvnih sudova, vodi povećanju vrednosti arterijskog krvnog pritiska i razvoju hipertenzije (Ranadive *et al.*, 2021).

Povećanje vrednosti arterijskog krvnog pritiska ili dijagnostikovana hipertenzija predstavljaju široko prihvaćen uzrok razvoja mnogih kardiovaskularnih oboljenja. Pretpostavlja se da rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti raste linearno sa povećanjem vrednosti arterijskog krvnog pritiska (Aparicio *et al.*, 2021). Rizik za razvoj kardiovaskularnih oboljenja se gotovo dvostruko povećava sa povećanjem vrednosti sistolnog krvnog pritiska za oko 20 mmHg i dijastolnog krvnog pritiska za oko 10 mmHg. Krvni pritisak značajno raste sa starenjem

ispitanika, međutim, porast krvnog pritiska sa godinama je linearan kod muškaraca i eksponencijalan kod žena, naročito nakon menopauze (Guzik and Touyz, 2017).

Tokom 2017. godine Američki koledž kardiologije (*American College of Cardiology - ACC*) i Američka asocijacija za bolesti srca (*American Heart Association - AHA*), revidirali su granične vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska u cilju dijagnostikovanja stanja prehipertenzije i hipertenzije. Prema novoj klasifikaciji, povišeni krvni pritisak se sada definiše kao sistolni krvni pritisak između 120 i 129 mmHg uz dijastolni krvni pritisak ispod 80 mmHg. Faza 1 hipertenzije se, prema novoj klasifikaciji, definiše kao sistolni krvni pritisak u mirovanju između 130 i 139 mmHg ili dijastolni krvni pritisak između 80 i 89 mmHg (Whelton *et al.*, 2018).

Revidirane granične vrednosti arterijskog krvnog pritiska su drastično povećale prevalenciju hipertenzije u SADu, na oko 46%. Revidiranje graničnih vrednosti naglasilo je važnost pretkliničkih i kliničkih istraživanja na ljudima u cilju identifikacije terapijskih ciljeva za razvoj medikamentata i intervencija koje bi unapredile zdravlje i kvalitet života u populaciji starijih ispitanika (Whelton *et al.*, 2018; Aparicio *et al.*, 2021). Iako statistički značajna razlika u vrednosti arterijskog krvnog pritiska između starosnih kategorija nije dokazana u našoj studiji, praćenje vrednosti ovog parametra tokom života ispitanika oba pola, predstavlja izuzetno važan parametar procene starenja kardiovaskularnog sistema.

Starenje kardiovaskularnog sistema ispitanika praćeno je takođe snimanjem i analizom talasnih oblika arterijskog protoka krvi na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji i levom kažiprstu.

Kao jedan od parametara procene uticaja procesa starenja na kardiovaskularni sistem ispitanika bio je korišćen odnos brzina propagacije pulsnog talasa u stojećem i ležećem položaju ispitanika. Odnos brzina prostiranja pulsnog talasa između dva navedena položaja određivan je i u regiji leve zajedničke karotidne arterije i u regiji levog kažiprsta (periferna cirkulacija). Za navedeni način procene promene brzine propagacije pulsnog talasa odlučili smo se jer nismo mogli izmeriti tačan put koji pulsni talas prelazi u jedinici vremena. Merenjem udaljenosti dva postavljena senzora za snimanje talasnog oblika protoka krvi od projekcije desne komore srca (četvrti desni međurebarni prostor, parasternalno), nedovoljno precizno procenjujemo pređeni put pulsnog talasa. Posmatranjem odnosa brzina u dva položaja, pri kojima senzori ostaju na istom mestu, pređeni put pulsnog talasa u oba položaja ostaje konstantan, pa je odnos brzina propagaacije pulsnog talasa srazmeran odnosu vremena koje protekne između pojave QRS kompleksa na EKG zapisu i talasnog oblika arterijskog protoka krvi na mestu snimanja.

Odnos brzine propagacije pulsnog talasa u stojećem i ležećem položaju u regiji leve karotidne arterije pokazivao je linearni trend porasta sa starenjem ispitanika. Isti trend linearnog porasta odnosa brzina propagacije pulsnog talasa u stojećem i ležećem položaju, sa povećanjem starosti ispitanika, pokazan je i u regiji levog kažiprsta. Međutim, statistički značajna razlika odnosa brzina propagacije pulsnog talasa između ispitanika starijih i mlađih od 50 godina nije dokazana, ni za jedan od navedenih položaja. Kao razlog nepostojanja statistički značajne razlike, može biti činjenica da ispitanici u našoj studiji nisu imali ni jedno hronično nezarazno oboljenje, kao i da je procentualno učešće populacije starije od 50 godina bilo manje u odnosu na mlađe ispitanike. Manji broj ispitanika starijih od 50 godina u odnosu na mlađu populaciju može se objasniti činjenicom da je veoma mali broj pripadnika opšte populacije koji do šeste decenije života ne razviju ni jedno hronično nezarazno oboljenje i ne uzima nikakvu medikamentnu terapiju (Wang *et al.*, 2020; Mohanty *et al.*, 2021).

Brzina propagacije pulsnog talasa srazmerna je vrednosti Jungovog modula elastičnosti koji predstavlja meru krutosti arterijskog krvnog suda i debljine zida krvnog suda. Takođe,

brzina propagacije pulsno talasa obrnuto je srazmerna prečniku lumena krvnog suda i gustini krvi (Towson et al., 2015). Starenje arterijskog sistema praćeno je strukturnim promenama, koje uključuju fragmentaciju i degeneraciju elastina, povećanu produkciju kolagena i zadebljanje zida arterijskih krvnih sudova, što čini biološku osnovu arterioskleroze. Sa starenjem ispitanika, usled razvoja procesa arterioskleroze dolazi do povećanja krutosti zida krvnog suda, dok razvoj aterosklerotskog plaka povećava debljinu zida krvnog suda, smanjujući prečnik unutrašnjeg lumena (Kumar, Abbas and Aster 2017). Navedene promene koje sa starenjem nastaju u kardiovaskularnom sistemu uslovljavaju progresivno povećanje brzine propagacije pulsno talasa sa starenjem ispitanika (Charlton *et al.*, 2022). Takođe, tokom starenja ispitanika dolazi do smanjenja količine ukupne vode u organizmu što dovodi do narušavanja odnosa zapremine plazme i uobličjenih ćelijskih elemenata krvi. Sve prethodno navedeno dovodi do povećanja gustine krvi sa starenjem ispitanika (Simmonds, Meiselman and Baskurt, 2013). Navedena promena, takođe uslovljava povećanje brzine propagacije pulsno talasa sa starenjem ispitanika (Charlton *et al.*, 2022).

Tokom propagacije pulsno talasa, javlja se i reflektovani talas pritiska poreklom iz periferne cirkulacije, koji se propagira centripetalno, ka srcu i do njega stiže tokom faze dijastole. Ovaj reflektovani talas pomaže povećanje krvno pritiska tokom faze dijastole, omogućavajući punjenje koronarnih arterija i dopremanje hranljivih materija srčanom mišiću. Prilikom povećanja krutosti arterijskih krvnih sudova, brzina propagacije pulsno, ali i reflektovano talasa pritiska se povećava, pa reflektovani talas pritiska stiže do srca u fazi sistole (umesto u dijastoli). Zatim dolazi do povećanja sistolno krvno pritiska, povećano opterećenja srčanog mišića i smanjenja dijastolno punjenja koronarnih arterija i otežano snabdevanja srčanog mišića kiseonikom i nutritivnim. Povećanje krutosti zida arterijskih krvnih sudova i povećanje brzine propagacije pulsno talasa uslovljavaju pojavu izolovane sistolne hipertenzije, procesa koje pogađa 30% odraslih do 80. godine života. U populaciji ispitanika koji imaju povišen rizik za razvoj kardiovaskularnih oboljenja, povećanje krutosti arterija povezano je sa većom stopom mortaliteta. Kod pacijenata sa hipertenzijom, utvrđeno je da je brzina propagacije pulsno talasa predstavlja nezavisan prediktivni faktor smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti, ali i smrtnosti poreklom od drugih uzroka (Sutton-Tyrrell *et al.*, 2005).

U studiji Diaz i saradnika (Diaz *et al.*, 2018) koja je sprovedena na 1079 ispitanika, praćene su vrednosti brzine propagacije pulsno talasa u različitim uzrastima ispitanika, sa komparacijom dobijenih vrednosti parametra između ispitanika mlađih i starijih od 50 godina. Brzina propagacije pulsno talasa je u grupi normotenzivno ispitanika rasla sa starenjem i pokazivala statistički visoko značajno veće vrednosti kod ispitanika starijih od 50 godina u odnosu na mlađu populaciju. Rezultati naše studije su pokazali trend porasta odnosa brzina prostiranja pulsno talasa u dva položaja sa starenjem ispitanika, pri čemu je statistički značajno veći rast u populaciji starijoj od 50 godina pokazan samo u regiji periferne cirkulacije (levi kažiprst). Objašnjenje za odsustvo statistički značajne razlike u vrednosti odnosa brzine propagacije pulsno talasa u regiji leve zajedničke karotidne arterije je najverovatnije nedovoljno veliki uzorak ispitanika u našoj studiji.

Takođe, u studiji Diaz i saradnika (Diaz *et al.*, 2018) poređena je brzina prostiranja pulsno talasa između grupe normotenzivno ispitanika i grupe pacijenata sa dijagnostikovanom hipertenzijom. Rezultati studije pokazali su da je brzina prostiranja pulsno talasa statistički značajno veća u grupi hipertenzivno pacijenata, kako kod ispitanika muškog, tako i kod ispitanika ženskog pola.

Uticaj uzrasta i vrednosti krvnog pritiska kao nezavisnih faktora na vrednost brzine prostiranja pulsnog talasa u populaciji 307 volontera starosti od 15 do 78 godina, ispitivali su Kozakova i saradnici (Kozakova *et al.*, 2015). Studija je bila slična našoj i obuhvatala je potpuno zdrave ispitanike, koji nisu konzumirali bilo koji vid farmakološke terapije. Rezultati su ukazali da su vrednosti brzine propagacije pulsnog talasa rasle sa starošću ispitanika, sa čime su u saglasnosti rezultati našeg istraživanja (Kozakova *et al.*, 2015).

Pozitivna korelacija između vrednosti brzine propagacije pulsnog talasa (karotidno – femoralna brzina propagacije pulsnog talasa - *Carotid-femoral pulse wave velocity - cfPWV*), starosti ispitanika i vrednosti arterijskog krvnog pritiska prikazana je u revijalnom radu Cecelja i Chowienczyk (Cecelja and Chowienczyk, 2009). U navedenom radu potvrđen je značaj koji brzina propagacije pulsnog talasa ima u proceni stepena krutosti zida arterijskog krvnog suda, kao i značaj navedenog parametra u predikciji pojave kardiovaskularnih oboljenja i nastupanja smrti usled istih. U oko 90% obuhvaćenih studija pokazana je pozitivna korelacija između vrednosti *cfPWV*, starosti ispitanika i vrednosti arterijskog krvnog pritiska.

Pored vrednosti krvnog pritiska i uzrasta ispitivan je i uticaj drugih riziko faktora i oboljenja na vrednosti *cfPWV* (prisustvo diabetes melitusa, dislipidemije, konzumiranje duvanskih proizvoda). Uticaj konzumiranja duvanskih proizvoda na vrednost *cfPWV* pronađen je u svega 14% studija navedenih u revijalnom radu Cecelja i Chowienczyk, i rezultati navedenih studija ukazivali su na postojanje većih vrednosti *cfPWV* u populaciji pušača u odnosu na nepušače (Cecelja and Chowienczyk, 2009). Rezultati naše studije su u saglasnosti sa rezultatima prikazanim u revijalnoj studiji Cecelja i Chowienczyk, budući da su vrednosti odnosa brzine propagacije pulsnog talasa i na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji i na levom kažiprstu, rasle više sa starenjem ispitanika koji su konzumirali duvanske proizvode, u odnosu na grupu nepušača (strmiji nagib prave linearne zavisnosti odnosa brzina i godina ispitanika).

Parikh i saradnici su u svom istraživanju poredili dve metode merenja brzine propagacije pulsnog talasa u regiji karotidne i femoralne arterije (Parikh *et al.*, 2016). Kao prva metoda korišćen je *Vicoder* uređaj, koji koristi oscilometrijsku tehniku detekcije talasnog oblika pulsa između dva mesta snimanja (najčešće zajedničke karotidne i femoralne arterije). Kao druga metoda korišćena je nuklearna magnetna rezonanca sa faznim kontrastom u cilju dobijanja krivulje vreme - brzina na dve lokacije poprečnog preseka arterijskog stabla (luk aorte i descendenta aorta na udaljenosti od približno 10 cm). Brzina propagacije pulsnog talasa izračunata je na osnovu navedenog rastojanja i vremena tranzita pulsnog talasa. Vrednosti brzine propagacije pulsnog talasa su pokazivale pozitivnu korelaciju sa starošću ispitanika pri korišćenju obe navedene metode.

Rezultati prethodno navedenih studija ukazuju da starost ispitanika predstavlja snažan i nezavisan faktor koji utiče na vrednost brzine propagacije pulsnog talasa (Sutton-Tyrrell *et al.*, 2005; Cecelja and Chowienczyk, 2009; Kozakova *et al.*, 2015; Parikh *et al.*, 2016; Diaz *et al.*, 2018). Navedeni odnos dobijen je i u našoj studiji između vrednosti odnosa brzine propagacije pulsnog talasa i starosti ispitanika. Međutim brzina propagacije pulsnog talasa predstavlja senzitivniji marker vaskularnog starenja u poređenju sa odnosom brzina propagacije pulsnog talasa u stojećem i ležećem položaju, koji smo izučavali u ovoj studiji.

Određivanje parametara varijabilnosti srčane frekvencije, kao indikatora aktivnosti autonomnog nervnog sistema, koristi se kao značajan prediktor nastupanja nepovoljnih kardiovaskularnih događaja, kako u populaciji pacijenata sa srčanim oboljenjima, tako i u opštoj populaciji. Međutim, značaj koji parametri varijabilnosti srčane frekvencije imaju kao markeri starenja kardiovaskularnog sistema nije precizno definisan, budući da različite studije daju

oprečne rezultate (Dietrich *et al.*, 2006; Voss *et al.*, 2015; Freire *et al.*, 2016; Choi, Cha and Park, 2020).

Uticaj procesa starenja na vrednosti parametara srčane frekvencije bio je tema više istraživanja poslednjih godina (Voss *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2019; Choi, Cha and Park, 2020). Sve navedene studije sprovodile su kratkotrajna snimanja u cilju određivanja parametara varijabilnosti srčane frekvencije (do 5 minuta) i polazile su od hipoteze da sa procesom starenja dolazi do opadanja vrednosti parametara varijabilnosti srčane frekvencije.

Voss i saradnici su studiju sproveli na preko 1800 zdravih ispitanika, muškog i ženskog pola, uzrasta od 25 do 75 godina. Ispitanici su na osnovu uzrasta bili podeljeni u dve grupe, mlađe i starije od 50 godina. Parametri varijabilnosti srčane frekvencije dobijeni su petominutnim snimanjem EKG zapisa. Rezultati studije pokazali su da sa starenjem ispitanika kako muškog tako i ženskog pola dolazi do opadanja vrednosti LF i HF , a porasta vrednosti njihovog odnosa (LF/HF). Vrednosti LF i HF su statistički značajno bile niže u grupi ispitanika starijih od 50 godina u poređenju sa mlađim ispitanicima (Voss *et al.*, 2015). Rezultati našeg istraživanja potvrdili su pojavu trenda opadanja vrednosti LF i HF i porasta vrednosti njihovog odnosa sa godinama ispitanika i ženskog i muškog pola. Međutim, statistički značajna razlika u vrednostima parametra između grupa mlađih i starijih od 50 godina nije pronađena, što je verovatno uslovljeno manjim uzorkom korišćenim u našem istraživanju.

Studija sprovedena od strane Tan i saradnika, obuhvatala je 45 zdravih ispitanika uzrasta od 49 do 82 godine. Autori studije predložili su parametre varijabilnosti srčane frekvencije kao značajne pokazatelje nastupanja različitih hroničnih nezaraznih oboljenja u starijoj populaciji. U okviru pregleda, svakom ispitaniku snimljen je desetominutni EKG signal, čije su petominutne sekvence dalje korišćene za određivanje vrednosti HF . Statistički značajna razlika vrednosti HF između ispitanika mlađih i starijih od 60 godina nije pronađena, što može biti objašnjeno nedovoljnom veličinom uzorka (Tan *et al.*, 2019).

Choi, Cha i Park su takođe, ispitivali uticaj procesa starenja na vrednosti parametara varijabilnosti srčane frekvencije. Njihova studija je obuhvatala 300 ispitanika, oba pola, uzrasta od 19 do 69 godina. Svi učesnici ove studije bili su zdravi, nisu konzumirali medikamente koji mogu uticati na aktivnost autonomnog nervnog sistema i svi su bili nepušači. Kod svih ispitanika je vršeno snimanje u sedećem položaju komercijalnim fotopletizmografskim uređajem postavljenim na levi kažiprst, sa rukom postavljenom na površinu stola u visini projekcije desne pretkomore. Parametri dobijeni snimanjem bili su fotopletizmogram talasnog oblika krvi, njegov drugi izvod i frekvencija pulsa. Na osnovu navedenih parametara, spektralnom analizom dobijene su vrednosti vremenskih i frekventnih domena varijabilnosti srčane frekvencije. Vrednosti LF i HF su pokazivale trend opadanja sa starenjem ispitanika i kod pripadnika muškog i ženskog pola. Statistički značajne razlike u vrednostima navedenih parametara u odnosu na pol ispitanika nisu dokazane (Choi, Cha and Park, 2020). Rezultati naše studije bili su u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u navedenom istraživanju.

U studiji Dietrich i saradnika ispitivan je uticaj pola na vrednosti parametara varijabilnosti srčane frekvencije. U pomenutu studiju bilo je uključeno 1700 zdravih ispitanika, uzrasta 50 do 70 godina (Dietrich *et al.*, 2006). Ispitanici muškog pola imali su značajno niže vrednosti HF od žena, ali veće vrednosti LF i LF/HF . U našoj studiji, statistički značajna razlika vrednosti datih parametara u odnosu na pol ispitanika, nije dokazana kod ispitanika starijih od 50 godina, što može biti posledica, manjeg broja ispitanika u našem istraživanju u odnosu na navedenu studiju. Rezultati navedene studije pokazali su da konzumiranje duvanskih proizvoda uslovljava značajnije opadanje vrednosti LF i LF/HF sa uzrastom ispitanika u odnosu na

nepušače. Rezultati našeg istraživanja bili su u saglasnosti sa navedenom studijom, budući da su ispitanici koji konzumiraju duvanske proizvode pokazivali „strmiji“ pad vrednosti navedenih parametara sa starenjem ispitanika u odnosu na grupu nepušača..

Uticao koji konzumiranje duvanskih proizvoda ima na autonomni nervni sistem, bio je predmet izučavanja više studija (Najem *et al.*, 2006; Dinas, Koutedakis and Flouris, 2013; Freire *et al.*, 2016). Pušenje cigareta akutno dovodi do povećanja simpatičke aktivnosti i oslobađanja noradrenalina i adrenalina. Prethodno pomenuto oslobađanje kateholamina uslovljava pojavu pozitivnog inotropnog i hronotropnog efekta na srcu, povećavajući potrošnju kiseonika u miokardu, uz povećanje krvnog pritiska, usled vazokonstrikcije uslovljene delovanjem noradrenalina. Takođe, konzumiranje duvanskih proizvoda dovodi do pojave koronarne vazokonstrikcije i povećanja rizika od nastanka tahiaritmija (Najem *et al.*, 2006).

Revijalna studija sprovedena od strane Dinas i saradnika, takođe je ukazala da hronično konzumiranje duvanskih proizvoda dovodi do stimulacije simpatičkog i smanjene aktivnosti parasimpatičkog autonomnog nervnog sistema, što u starijoj životnoj dobi može usloviti češću pojavu nepovoljnih kardiovaskularnih događaja. Takođe, se kao hroničan efekat koji konzumacija duvana ima na varijabilnost srčane frekvencije navode niže vrednosti LF i LF/HF kod pušača u odnosu na nepušače. Sa navedenom konstatacijom su u saglasnosti i rezultati našeg istraživanja (Dinas, Koutedakis and Flouris, 2013).

Freire i saradnici sprovedli su studiju o uticaju aktivnog i pasivnog pušenja na respiratorni i autonomni nervni sistem, koja je obuhvatila 120 ispitanika podeljenih u grupe aktivnih pušača, pasivnih pušača i nepušača. U navedenom istraživanju statistički značajna razlika u vrednostima LF , HF i LF/HF između navedenih grupa nije postajala (Freire *et al.*, 2016).

Nelinearna analiza fluktuacije signala je matematička metoda razvijena od strane Peng i saradnika i predstavlja analizu postojanja samosličnosti (podudarnosti) jednog dela fraktalne strukture u odnosu na signal kao celinu. Sa matematičkog aspekta, navedena metoda predstavlja modifikovanu analizu srednjeg kvadrata nasumične fluktuacije signala, koja je primenljiva na različite fiziološke parametre. Fluktuacije parametara u vremenskom domenu, poput vremenskog intervala između sukcesivnih srčanih otkucaja ili talasa pulsa, pokazuju veliku neregularnost u svojoj pojavi i ne mogu biti opisane statističkim determinantama poput aritmetičke sredine, medijane, minimalne i maksimalne vrednosti. Težnja naučne zajednice, je stoga, bila usmerena ka razvoju metoda fizičke statistike koje bi se koristile u cilju dokazivanja postojanja korelacija između vrednosti parametara jednog fraktala u odnosu na signal u celini (Peng *et al.*, 1995). Korišćenjem nelinearne analize fluktuacije signala postoji mogućnost pronalaska dugotrajnih korelacija u okviru haotičnih vrednosti izmerenih fizioloških signala (Esen, Aydin and Esen, 2009).

Budući da signali cikličnih procesa snimljeni u vremenskom intervalu od više minuta pokazuju sopstveni, stalni trend fluktuacije vrednosti parametra, koji je uslovljen isključivo dužinom vremenskog intervala tokom kog se snimanje vrši, a ne uticajima homeostatskih sistema, potrebno je pre određivanja fluktuacija vrednosti parametra otkloniti taj stalni trend - „detrendovati“ signal (Hardstone *et al.*, 2012).

Nelinearna analiza fluktuacije signala se u literaturi primenjuje prevashodno u analizi varijabilnosti srčane frekvencije (Peng *et al.*, 1995; Rojo-Alvarez *et al.*, 2007; De Souza *et al.*, 2014; Platiša *et al.*, 2019; Facioli *et al.*, 2021; Mizobuchi *et al.*, 2021). Navedena analiza, razvijena je sa ciljem da pokaže uticaj koji dinamična aktivnost različitih organskih sistema ima na ciklična dešavanja unutar kardiovaskularnog sistema, pre svega na trajanje vremenskih intervala između srčanih ciklusa. Nakon integracije vremenskih serija između sukcesivnih

cikličnih kardiovaskularnih događaja (npr. vremenski intervali između srčanih ciklusa), dati integrisani vremenski intervali bili su podeljeni na nepreklapajuće odeljke (fraktale) jednakog trajanja u okviru kojih je određivan trend fluktuacije vrednosti vremenskih intervala između srčanih ciklusa. Sledeći korak analize bilo je otklanjanje stalnog trenda fluktuacije poreklom od vremenskog trajanja snimanja. U poslednjem koraku analizirana je fluktuacija „detrovanih“ vremenskih intervala između srčanih ciklusa, u odnosu na različite nepreklapajuće vremenske fraktale, dokazivanjem postojanja korelacije vrednosti vremenskih intervala između različitih vremenskih fraktala na celokupnom signalu. Postojanje korelacija se procenjivalo na osnovu vrednosti stepene zavisnosti vrednosti vremenskog intervala jednom vremenskom fraktalu u odnosu na ceo signal. Vrednosti stepene zavisnosti su se određivale zasebno za svaki fraktal u okviru signala kao celine i grafički formirale pravu koja ima koeficijent pravca – α . Koeficijent pravca stepene zavisnosti za kratka vremenska rastojanja - α_1 određivao se za 0 - 16 ciklusa, dok je koeficijent za dugotrajna vremenska rastojanja - α_2 određivan za više od 16 ciklusa. Pored navedenih skalarnih koeficijenata određivao se i njihov odnos α_1/α_2 , kao prikaz koeficijenta pravca stepene zavisnosti za signal u celini (Hardstone *et al.*, 2012). U analizi fluktuacije vremenskih intervala između srčanih ciklusa, eksponent α predstavljen je kao mera neravnomernosti vremenskih serija - što je vrednost eksponenta α veća, vremenske serije su bile regularnije (Peng *et al.*, 1995).

Vrednosti faktora skaliranja α_1 i α_2 korišćene su u nekoliko studija u cilju procene uticaja srčane insuficijencije na vremenske intervale između sukcesivnih srčanih otkucaja (Peng *et al.*, 1995; Platiša *et al.*, 2019; Mizobuchi *et al.*, 2021). Analiza fluktuacije signala trebalo bi biti primenjena na vremenske intervale 1000 srčanih ciklusa, ali je njena senzitivnost dokazana i na manjem broju cikličnih kardiovaskularnih događaja (64 srčana ciklusa), kako bi mogla biti korišćena u svakodnevnom radu sa kardiovaskularnim pacijentima (Peng *et al.*, 1995). Rezultati dobijeni u navedenim studijama, bili su kontradiktorni. Platiša i saradnici (Platiša *et al.*, 2019), pokazali su slično kao i Peng i saradnici (Peng *et al.*, 1995) u svojoj studiji, da u slučaju postojanja srčane insuficijencije, vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 rastu u odnosu na grupu zdravih kontrola, težeći vrednosti *Brown*-ovog šuma od 1,5 koji ukazuje na postojanje visoke regularnosti trajanja vremenskih intervala između srčanih ciklusa. Suprotno njima, Mizobuchi i saradnici (Mizobuchi *et al.*, 2021) pokazali su postojanje većih vrednosti koeficijenta α_1 u populaciji zdravih kontrola u odnosu na pacijente sa srčanom insuficijencijom. Ono u čemu su navedene studije saglasne, jeste da promene vrednosti skalarnih koeficijenata prilikom razvoja srčane insuficijencije nastupaju usled narušavanja ravnoteže koja postoji između uticaja simpatičke i parasimpatičke komponente autonomnog nervnog sistema na aktivnost srčanog pejsmejкера.

Facioli i saradnici proučavali su uticaj submaksimalnog testa opterećenja na vrednosti skalarnih koeficijenata α_1 i α_2 kao mere fluktuacije vremenskog intervala između sukcesivnih srčanih ciklusa između grupa ispitanika koji su imali visoku, umerenu i nisku kardiopulmonalnu sposobnost. Poredeći vrednosti skalarnih koeficijenata pre submaksimalnog testa opterećenja i u fazi oporavka, pokazali su povećanje oba parametra u sve tri grupe ispitanika, što je ukazivalo na smanjenje entropije vremenskih intervala (Facioli *et al.*, 2021).

Međutim, nelinearna analiza fluktuacije signala vremenskih intervala promena arterijskog protoka krvi, do sada je bila izučavana samo u studiji Esen i saradnika u cilju procene mikrovaskularne disfunkcije, korišćenjem signala dobijenih Doppler metodom. Vrednosti skalarnih koeficijenata upoređivane su između 12 košarkaša muškog pola i 12 ispitanika koji su vodili sedentarni način života, nepušača, uzrasta 22 ± 4 godine. Snimanje signala protoka krvi

mikrovaskularne mreže vršeno je na volarnoj strani podlaktice u ležećem položaju, prvo pri sobnoj temperturi, a potom i nakon lokalnog zagrevanja kože u regiji gde je snimanje signala vršeno. Vrednosti skalarnih koeficijenata bile su niže u grupi košarkaša u odnosu na sedentarne kontrole, dok je lokalno zagrevanje kože potenciralo navedenu razliku u vrednostima skalarnih koeficijenata (Esen, Aydin and Esen, 2009). Navedeni rezultati nisu bili u saglasnosti sa rezultatima dobijenim u našem istraživanju, budući da su među našim ispitanicima, rekreativni vežbači i sportisti pokazivali veće vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 u odnosu na ispitanike koji su vodili sedentarni način života. Mogući razlog navedenog neslaganja rezultata predstavlja različit parametar na koji je primenjena nelinearna analiza fluktuacije signala. Esen i saradnici analizirali su fluktuacije vrednosti vremenskih intervala između sukcesivnih talasa protoka krvi, dok je u našoj studiji sprovedena analiza amplitude talasnog oblika protoka u odnosu na vremenski domen.

Upotreba nelinearne analize fluktuacije signala kojom bi bilo anlaizirano postojanje fluktuacija amplitude određenog parametra u odnosu na vremenski domen pokazane je do sada samo u analizi signala dobijenih kontinuiranim EEG zapisom u studiji Hardstone i saradnika (Hardstone *et al.*, 2012). Ukoliko između različitih fraktala i fraktala i signala kao celine postoji korelacija u vrednostima amplitude talasa, amplituda snimljenih talasa pokazuju velike fluktuacije od ciklusa do ciklusa. Postojanje pozitivne korelacije karakteriše vrednost skalarnog koeficijenta $\alpha > 0,5$. Sa druge strane odsustvo korelacije vrednosti amplituda talasa između različitih fraktala i fraktala i signala kao celine ukazuje na postojanje malih fluktuacija u amplitudi snimljenih talasa. Odsustv korelacije karakteriše vrednost skalarnog koeficijenta $\alpha < 0,05$ (Eke *et al.* 2000; Eke *et al.*, 2002; Hardstone *et al.*, 2012).

U literaturi do sada nismo naišli na upotrebu nelinearne analize fluktuacije amplitude talasnog oblika arterijskog protoka krvi u cilju procene kardiovaskularne starosti ispitanika. Razlike u morfologiji zida arterijskih krvnih sudova koje nasatju u različitim starosnim kategorijama trebalo bi da uslove postijanje razlike u fluktuaciji amplitude talasnog oblika arterijskog protoka krvi. Amplituda talasnog oblika izračunavana je kao razlika između maksimuma talasa arterijskog protoka krvi i početka talasa (*foot of the wave*), dok je kao vremenski domen za podelu signala na fraktale, korišćen broj srčanih ciklusa. Za svaki talasni oblik arterijskog protoka krvi izračunata je razlika maksimuma i početka talasa i potom primenjena nelinearna analiza fluktuacije amplitude talsnog oblika protoka krvi između različitih fraktala, a u odnosu na broj srčanih ciklusa. Fluktuacija amplitude talasa arterijskog protoka krvi u funkciji broja srčanih ciklusa nalazila se ne samo pod uticajem autonomng nervnog sistema na srčanu funkciju, nego i pod uticajem promena morfologije zida krvnog suda, koji je nastao kao posledica procesa starenja, pre svega zbog pojave arterioskleroze i ateroskleroze.

Analizom vrednosti skalarnih koeficijenata α_1 i α_2 , kao i njihovog odnosa uočili smo trend promene sa starošću ispitanika.

Skalarni koeficijent α_1 eksponencijalno je opadao sa starošću ispitanika i pokazivao statistički značajnu razliku između ispitanika mlađih i starijih od 50 godina. Kod ispitanika koji su pokazivali vrednosti koeficijenta α_1 veće od 0,5 možemo dokazati postojanje korelacije amplitude talasnog oblika protoka krvi između različitih fraktala i fraktala i sigala kao celine, što ukazuje na veliku fluktuaciju amplitude talasnog oblika protoka između različitih srčanih ciklusa. Velike fluktuacije u amplitudi talasnih oblika protoka su najverovatnije uslovljene velikom elastičnošću krvnih sudova kroz koje se krv kreće, odnosno odsustvom povećane krtosti zida arterijskog krvnog suda koja se javlja tokom arterio i ateroskleroze. Vrednosti koeficijenta α_1 veće od 0,5 pronađene su u populaciji mlađih odraslih ispitanika starosti do 35 godina. Opadanje

vrednosti koeficijenta na vrednosti manje od 0,5 uočava se kod ispitanika starijih od 55 godina i ukazuje na postojanje manjih fluktuacija amplitude talasnog oblika protoka krvi, koje nastaju usled razvoja krstosti arterijskih krvnih sudova.

Trend promene vrednosti koeficijenta α_2 sa starošću ispitanika pokazivao je linearni porast i statistički značajno veće vrednosti u populaciji ispitanika starijih od 50 godina. Navedene vrednosti koeficijenta α_2 ukazivale su na smanjenje fluktuacije signala sa povećanjem vremenskog intervala u kom su fluktuacije praćene.

Treći posmatrani parametar bio je odnos skalarnih faktora α_1/α_2 koji se odnosio na prikaz koeficijenta pravca stepene zavisnosti korelacija za signal u celini. Odnos skalarnih faktora α_1/α_2 je pokazivao ekponencionalno opadanje sa starošću ispitanika. Posmatranjem trenda promene vrednosti odnosa α_1/α_2 možemo uočiti da su mlađi odrasli imali vrednosti odnosa veće od 1, sredovečni odrasli vrednosti koje su bile i manje i veće od 1, dok su stariji odrasli pokazivali vrednosti odnosa manje od 1. Takođe opseg varijacije vrednosti odnosa α_1/α_2 smanjivao se sa starošću ispitanika. Navedeni odnos pokazuje je statistički značajno manje vrednosti u populaciji ispitanika starijih od 50 godina. Opadanje vrednosti odnosa skalarnih faktora α_1/α_2 može ukazati na opadanje fluktuacije amplitude talasnog oblika arterijskog protoka krvi na celom signalu sa starošću ispitanika. Navedeno opadanje fluktuacije amplitude najverovatnije nastaje kao posledica smanjenja elastičnosti zida arterijskog krvnog suda.

Navedene promene vrednosti skalarnih koeficijenata sa starošću ispitanika posmatrali smo i kroz uticaj pola ispitanika, postojanja navike konzumiranja duvanskih proizvoda, učešća u spotskim aktivnostima i statusa uhranjenosti na trend promena vrednosti sa starenjem ispitanika.

Koeficijent α_1 pokazivao je ekponencijalno opadanje vrednosti u populaciji ispitanika ženskog pola, dok je kod ispitanika muškog pola, opadanje vrednosti bilo linearno. Sa druge strane, skalarni koeficijent α_2 linearno je rastao sa starenjem kod ispitanika oba pola. Odnos skalarnih koeficijenta α_1/α_2 opadao je ekponencijalno sa starenjem ispitanika ženskog pola, dok je kod muškaraca opadanje vrednosti imalo linearni trend. I kod muškaraca i kod žena, vrednosti odnosa α_1/α_2 bile su veće od 1 kod mlađih odraslih, manje od 1 kod starijih odraslih, dok su vrednosti odnosa kod srednjovečnih odraslih bile i veće i manje od jedinice. Uzrast pri kom dolazi do nastupanja vrednosti manjih od 1 kod ispitanika oba pola bio je oko 40. godine starosti ispitanika.

Razlika u trendu opadanja vrednosti odnosa α_1/α_2 u odnosu na pol ispitanika, mogla bi biti objašnjena manjom incidencijom razvoja arterioskleroze i ateroskleroze kod premenopauzalnih žena u odnosu na populaciju muškaraca iste starosti. Razlika u razvoju procesa arterioskleroze i ateroskleroze u odnosu na pol ispitanika, ispitivana je u više studija i objašnjena je protektivnim uticajem koji na kardiovaskularni sistem imaju sinteza i oslobađanje estrogena i progesterona (Bots, Peters and Woodward, 2017; Gao *et al.*, 2019).

Konzumiranje duvanskih proizvoda nije uticalo na trend opadanja vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 sa starenjem ispitanika, budući da je ekponencijalni trend opadanja vrednosti zabeležen i kod pušača i kod nepušača. Skalarni koeficijent α_2 linearno je rastao sa starošću ispitanika i u populaciji pušača i u populaciji nepušača, pri čemu je strmiji porast vrednosti uočen u grupi nepušača. Odnos skalarnih koeficijenata α_1/α_2 pokazivao je ekponencijalni trend opadanja vrednosti sa starenjem ispitanika i kod pušača i kod nepušača, bez postojanja značajne razlike u vrednostima između grupa. Istraživanjem uticaja konzumiranja duvanskih proizvoda na parametre starenja kardiovaskularnog sistema (vrednosti krvnog pritiska ili brzina prostiranja pulsog talsa) uočavaju se različiti uticaji koje duvanski proizvodi imaju na vrednosti navedenih parametara. Konzumiranje duvanskih proizvoda dovodi do akutnog povećanja krvnog pritiska,

dok se u dugogodišnjem periodu uočavaju niže vrednosti arterijskog krvnog pritiska kod pušača u odnosu na populaciju nepušača ili bivših pušača. Sa druge strane, studije sprovedene na hipertenzivnim pacijentima ukazale su da je konzumiranje duvanskih proizvoda jedan od faktora rizika za razvoj primarne nekontrolisane hipertenzije (Li *et al.*, 2017; Freitas and Alvim, 2017). Rezultati našeg istraživanja, ali i rezultati studije Cecelja and Chowienczyk, ukazali su na postojanje veće brzine prostiranja pulsog talasa kod pušača u odnosu na nepušače (Cecelja and Chowienczyk, 2009). Zdrav životni stil koji su vodili ispitanici uključeni u našu studiju predstavljao je glavni razlog neravnomernog odnosa broja nepušača i pušača, koji predstavlja mogući razlog nepostojanja razlike u vrednostima odnosa skalarnih koeficijenata između pušača i nepušača. Istraživanja koja planiramo da uradimo u narednom periodu, na većem broju ispitanika koji su pušači, kako zdravih, tako i pacijenata obolelih od kardiovaskularnih oboljenja, trebalo bi da nam ukažu da li i na koji način konzumiranje duvanskih proizvoda utiče na vrednosti skalarnih koeficijenata.

Odnos skalarnih koeficijenata α_1/α_2 pokazivao je postojanje granične vrednosti koja se javlja u populaciji srednjovečnih odraslih ljudi, uzrasta oko 40 godina i bila je 1. Mladi odrasli (20 - 35 godina) imali su isključivo vrednosti navedenog odnosa veće od 1, dok su stariji odrasli (55 - 70 godina) imali isključivo vrednosti navedenog parametra manje od 1. Usled navedene distribucije vrednosti odnosa skalarnih faktora α_1/α_2 , pratili smo prediktivni uticaj učešća u sportskim aktivnostima, konzumiranja duvanskih proizvoda i prekomerne uhranjenosti na verovatnoću javljanja povoljnih vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata, većih od 1 koje bi ukazale na postojanje većih fluktuacija amplitude talasnog oblika protoka krvi. U cilju praćenja prediktivnog uticaja navedenih faktora na odnos skalarnih koeficijenata korišćen je model linearne regresije.

U populaciji srednjovečnih odraslih ispitanika, koji su pokazivali vrednosti navedenog odnosa i manje i veće od 1, učešće u organizovanoj i doziranoj fizičkoj aktivnosti imalo je pozitivan, a konzumiranje duvanskih proizvoda i prekomerna uhranjenost negativan prediktivni uticaj na zastupljenost povoljnih vrednosti odnosa α_1/α_2 . Pozitivan uticaj kontinuirane i dozirane fizičke aktivnosti na stanje kardiovaskularnog sistema poznat je već više decenija. Kontinuirana i dozirana fizička aktivnost, koja je praćena povećanjem protoka kroz krvne sudove aktivnih mišića, povećanjem *shear* stresa i masažom endotela krvnih sudova, podstiče proizvodnju i oslobađanje vazodilatativnih supstanci poput azot monoksida i prostaciklina. Sve prethodno navedeno dovodi do endotelom uzrokovane vazodilatacije i usporenja razvoja arterio i ateroskleroze (Niebauer and Cooke, 1996; Kojda and Hambrecht, 2005). Prekomerna telesna uhranjenost dovodi do povećanja vrednosti parametra lipidnog statusa ispitanika, što posledično dovodi do hroničnih zapaljenskih procesa u vaskularnom sistemu, ubrzavajući razvoj ateroskleroze usled aktivacije citokina, adipokina (IL-6, leptin, rezistin i dr.) i povećanja nivoa aldosterona u cirkulaciji (Reiss *et al.*, 2020; Henning, 2021). Statistička značajnost navedene predikcije nije dokazana a razlog najverovatnije predstavlja mali uzorak od svega 47 ispitanika.

Pored mlađih odraslih ispitanika uključenih u sportske aktivnosti, naše istraživanje obuhvatilo je srednjovečne i starije odrasle koji su rekreativno bili uključeni u programiranu, doziranu i kontinuiranu fizičku aktivnost. Iz navedenog razloga ispitivali smo prediktivni uticaj programirane fizičke aktivnosti na vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata većih od 1 u ispitivanoj populaciji, modelom logističke regresije. Pokazana je statistički značajna predikcija pojave vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata većih od 1, kod ispitanika uključenih u organizovanu fizičku aktivnost, sa najvećim vrednostima odnosa skalarnih koeficijenata u populaciji sportista takmičara. U cilju isključenja potencijalne statističke greške usled

zastupljenosti sportskih aktivnosti pretežno u mlađoj životnoj dobi, potrebno je dalja istraživanja sporovesti na većem uzorku koji bi obuhvatao više ispitanika srednjovečne i starije životne dobi uključenih u organizovanu fizički aktivnost.

Poredeći parametre korišćene u našoj studiji u cilju praćenja procesa starenja kardiovaskularnog sistema, skalarni koeficijenti α_1 , α_2 i njihov odnos α_1/α_2 predstavljali su najsenzitivnije parametre procene starosti kardiovaskularnog sistema u populaciji zdravih ispitanika, budući da su se jedino njihove vrednosti statistički značajno razlikovale između starosnih kategorija.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu postavljenih ciljeva, hipoteza i rezultata dobijenih ovom studijom možemo izvesti sledeće zaključke:

1. Na osnovu testiranja unapređene verzije fotopletizmografskog senzora za neinvazivno snimanje talasnog oblika arterijskog protoka krvi utvrđeno je da:
 - a. Unapređena verzija senzora pokazuje odličnu adaptibilnost prema koži ispitanika, stabilno snimanje signala i odsustvo bilo kakvog diskomforta ili dermatoloških reakcija.
 - b. Višeminutni signali arterijskog protoka krvi dobijeni korišćenjem unapređene verzije senzora nisu pokazivali prisustvo artefakta poreklom od kontrakcija pomoćne respiratorne muskulature, te ponavljana snimanja nisu bila potrebna.
 - c. Unapređena verzija senzora bila je jednostavna za korišćenje i nije zahtevala dodatnu obučnost istraživača.

2. Analizom antropometrijskih parametara ispitanika utvrđeno je sledeće:
 - a. Vrednosti telesne mase, indeksa telesne mase i procenta telesnih mišića bile su statistički značajno veće kod ispitanika muškog pola u odnosu na ispitanike ženskog pola, dok su vrednosti procenta telesnih masti bile značajno veće kod ispitanika ženskog pola.
 - b. Vrednosti telesne visine i procenta telesnih mišića bile su statistički značajno veće kod mlađih ispitanika u odnosu na starije, kod ispitanika oba pola.
 - c. Vrednosti telesne mase, indeksa telesne mase i procenta telesnih masti bile su statistički značajno veće kod starijih u odnosu na mlađe ispitanike, oba pola.
 - d. Konzumiranje duvanskih proizvoda nije uslovalo postojanje statistički značajne razlike u vrednostima antropometrijskih parametara između grupa pušača i nepušača ni kod ispitanika muškog, ni kod ispitanika ženskog pola.
 - e. Vrednosti telesne visine i procenta telesnih mišića bile su statistički značajno veće kod ispitanika ženskog pola koje su učestvovali u rekreativnim i takmičarskim sportskim aktivnostima u odnosu na fizički neaktivne ispitanice. Vrednosti indeksa telesne mase i procenta telesnih masti bile su statistički značajno veće kod fizički neaktivnih ispitanika ženskog pola.
 - f. Vrednosti procenta telesnih mišića bile su statistički značajno veće kod ispitanika muškog pola koji su učestvovali u rekreativnim i takmičarskim sportskim aktivnostima u odnosu na fizički neaktivne ispitanike. Vrednosti procenta telesnih masti bile su statistički značajno veće kod fizički neaktivnih ispitanika muškog pola.

3. Analizom parametara vaskularnog starenja utvrđeno je:
- a. Vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska izmerene u ambulantnim uslovima nisu se statistički značajno razlikovale između starosnih kategorija, ali su pokazivale trend povećanja sa starenjem u ispitivanoj populaciji normotenzivnih ispitanika.
 - b. Vrednosti odnosa brzine propagacije pulsog talasa između stojećeg i ležećeg položaja ispitanika na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji nisu se statistički značajno razlikovale između starosnih kategorija, ali su pokazivale linearni trend porasta sa starenjem ispitanika.
 - c. Vrednosti odnosa brzine propagacije pulsog talasa između stojećeg i ležećeg položaja ispitanika na levom kažiprstu bile su statistički značajno veće kod ispitanika starijih od 50 godina.
 - d. Vrednosti odnosa brzine propagacije pulsog talasa između stojećeg i ležećeg položaja kako na levoj zajedničkoj karotidnoj arteriji, tako i na levom kažiprstu, pokazivale su strmiji porast sa starenjem ispitanika u grupi pušača u odnosu na nepušače.
 - e. Apsolutne vrednosti LF nisu se značajno razlikovle između starosnih kategorija, ali su pokazivale trend linearnog opadanja sa starenjem ispitanika u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Statistički značajne razlike u vrednostima LF nisu uočene između ispitanika muškog i ženskog pola. Ispitanici koji su konzumirali duvanske proizvode imali su strmiji trend opadanja vrednosti LF sa starenjem u odnosu na populaciju nepušača.
 - f. Apsolutne vrednosti HF nisu se statistički značajno razlikovle između starosnih kategorija, ali su pokazivale trend linearnog opadanja sa starenjem ispitanika, sa strmijim opadanjem u populaciji ispitanika ženskog pola. Vrednosti HF su u populaciji pušača pokazivale trend linearnog porasta.
 - g. Vrednosti odnosa LF/HF nisu se statistički značajno razlikovle između starosnih kategorija, ali su pokazivale blagi porast sa starenjem ispitanika, sa strmijim porastom među ispitanicima muškog pola. U populaciji pušača vrednosti odnosa LF/HF pokazivale su linearno opadanje sa starenjem ispitanika.
 - h. Vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 bile su statistički značajno veće kod ispitanika mlađih od 50 godina. Skalarni koeficijent α_1 eksponencijalno je opadao sa starošću ispitanika u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Kod ispitanika ženskog pola trend promene vrednosti α_1 pokazivao je eksponencijalni pad, dok je u populaciji ispitanika muškog pola trend opadanja bio linearan. Konzumiranje duvanskih proizvoda nije uticalo na trend opadanja vrednosti skalarnog koeficijenta α_1 sa starenjem ispitanika.
 - i. Vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 bile su statistički značajno veće kod ispitanika starijih od 50 godina. Skalarni koeficijent α_2 linearno je rastao sa starošću ispitanika u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Trend porasta vrednosti skalarnog koeficijenta α_2 nije se statistički značajno razlikovao u odnosu na pol ispitanika,

dok je trend porasta njegove vrednosti bio veći u populaciji nepušača u odnosu na pušače.

- j. Vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 bile su statistički značajno veće kod ispitanika mlađih od 50 godina. Odnos skalarnih koeficijenata α_1/α_2 pokazivao je trend ekponencionalnog opadanja sa starošću ispitanika u ukupnoj ispitivanoj populaciji. Eksponecijalni trend opadanja postojao je kod ispitanika ženskog pola, dok su ispitanici muškog pola pokazivali linearni trend opadanja. Konzumiranje duvanskih proizvoda nije uticalo na vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2 .
 - k. Odnos skalarnih koeficijenata pokazivao je spektar vrednosti karakterističan za starosne kategorije: mlađi odrasli - vrednosti isključivo veće od 1, srednjovečni odrasli - vrednosti manje i veće od 1 i stariji odrasli - vrednosti isključivo manje od 1.
 - l. Skalarni koeficijenti dobijeni analizom fluktuacije signala bez trenda pokazivali su najznačajnije promene vrednosti sa starenjem u populaciji zdravih ispitanika uzrasta od 20 do 70 godina, u poređenju sa ostalim parametrima praćenja starenja kardiovaskularnog sistema.
4. Analizom uticaja faktora stila života koji mogu modifikovati starost kardiovaskularnog sistema u odnosu na biološku starost ispitanika utvrđeno je:
- a. Učešće u kontinuiranoj, organizovanoj, programiranoj i kontrolisanoj fizičkoj aktivnosti takmičarskog i rekreativnog karaktera predstavlja prediktor nastupanja povoljnih vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2
 - b. Konzumiranje duvanskih proizvoda pokazuje prediktivni uticaj na nastupanje nepovoljnih vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2
 - c. Prekomerna uhranjenost, pokazuje prediktivni uticaj na nastupanje nepovoljnih vrednosti odnosa skalarnih koeficijenata α_1/α_2

7. LITERATURA

1. Almeida-Santos M. A. et al (2016). Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Archives of Gerontology and Geriatrics Elsevier Ireland Ltd*, 63, pp. 1–8.
2. American College of Sports Medicine [homepage on the internet]. Resistance Training and Injury Prevention, 2017. Available at: <https://www.acsm.org/docs/default-source/files-for-resource-library/smb-resistance-training-and-injury-prevention.pdf>
3. Aparicio H. J. et al (2021). Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report from the American Heart Association, *Circulation* 145 (8), e 153 - 639.
4. Athar H, Chen ZC, Contreary K, Xu X, Dube SR, Chang MH (2016). Impact of increasing coverage for select smoking cessation therapies with no out-of-pocket cost among the medicaid population in Alabama, Georgia, and Maine. *Journal of Public Health Management and Practice* 22(1), pp. 40–47.
5. Bakris G, Ali W and Parati G (2019). ACC/AHA Versus ESC/ESH on Hypertension Guidelines: JACC Guideline Comparison, *Journal of the American College of Cardiology* 73(23), pp. 3018–3026.
6. Bots SH, Peters SAE and Woodward M (2017). Sex differences in coronary heart disease and stroke mortality: A global assessment of the effect of ageing between 1980 and 2010. *BMJ Global Health* 2(2), pp. 1–8.
7. Bradbury KE et al (2017). Association between physical activity and body fat percentage, with adjustment for BMI: A large cross-sectional analysis of UK Biobank. *BMJ Open* 7(3), pp. 1–9.
8. Cecelja M and Chowienczyk P (2009). Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: A systematic review. *Hypertension* 54(6), pp. 1328–1336.
9. Center for Disease Control and Prevention [homepage on the internet]. Adult Physical Inactivity Prevalence Maps by Race/Ethnicity, 2022. Available at: <https://www.cdc.gov/physicalactivity/data/inactivity-prevalence-maps/index.html>
10. Chan G et al (2019). Multi-Site Photoplethysmography Technology for Blood Pressure Assessment: Challenges and Recommendations. *Journal of Clinical Medicine* 8(11), p. 1827.
11. Charlton PH et al (2019). Modeling arterial pulse waves in healthy aging: a database for in silico evaluation of hemodynamics and pulse wave indexes. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 317(5), pp. H1062–H1085.
12. Charlton PH et al (2022). Assessing hemodynamics from the photoplethysmogram to gain insights into vascular age: A review from VascAgeNet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1(322(4)), pp. H493–H522.
13. Choi J, Cha W and Park MG (2020). Declining Trends of Heart Rate Variability According to Aging in Healthy Asian Adults. *Frontiers in Aging Neuroscience* 12(November), pp. 1–9.
14. Diaz A et al (2018). The effects of age on pulse wave velocity in untreated hypertension. *Journal of Clinical Hypertension* 20(2), pp. 258–265.
15. Dietrich DF et al (2006). Heart rate variability in an ageing population and its association with lifestyle and cardiovascular risk factors: Results of the SAPALDIA study. *Europace* 8(7), pp. 521–529.
16. Dinas PC, Koutedakis Y and Flouris AD (2013). Effects of active and passive tobacco

- cigarette smoking on heart rate variability. *International Journal of Cardiology Elsevier Ireland Ltd*, 163(2), pp. 109–115.
17. Djuric, B. et al (2017). An improved design of optical sensor for long-term measurement of arterial blood flow waveform. *Biomedical Microdevices Sep*;19(3):48. pp. 4–9.
 18. Eke A, Hermán P, Bassingthwaight J, Raymond G, Percival D, Cannon M., et al. (2000). Physiological time series: distinguishing fractal noises from motions. *Pflugers Arch.* 439, pp. 403 - 415.
 19. Eke A, Herman P, Kocsis L, Kozak L. (2002). Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals. *Physiol. Meas.* 23, R1.
 20. Elgendi M (2012). On the Analysis of Fingertip Photoplethysmogram Signals. *Current Cardiology Reviews* 8(c), pp. 14–25.
 21. Esen F, Aydin GS and Esen H (2009). Detrended fluctuation analysis of laser Doppler flowmetry time series. *Microvascular Research* 78(3), pp. 314–318.
 22. Facioli TP et al (2021). Study of heart rate recovery and cardiovascular autonomic modulation in healthy participants after submaximal exercise. *Scientific Reports. Nature Publishing Group UK* 11(1), pp. 1–9.
 23. Fernihough A and McGovern ME (2015). Physical Stature Decline and the Health Status of the Elderly Population in England. *Econ Hum Biol* 16(1), pp. 30–44.
 24. Franck G et al (2018). Roles of PAD4 and netosis in experimental atherosclerosis and arterial injury implications for superficial erosion. *Circulation Research* 123(1), pp. 33–42.
 25. Freire APCF et al (2016). Influence of time and frequency of passive smoking exposure on mucociliary clearance and the autonomic nervous system. *Respiratory Care* 61(4), pp. 453–461.
 26. Freitas SRS and Alvim RO (2017). Smoking and blood pressure phenotypes: New perspective for an old problem, *American Journal of Hypertension* 30(6), pp. 554–555.
 27. Gao Z, Chen Z, Sun A, Deng X (2019). Gender differences in cardiovascular disease. *Medicine in Novel Technology and Devices Elsevier Ltd*, 4(October), p. 100025.
 28. Gavrilov LA and Gavrilova NS (2015). New Developments in the Biodemography of Aging and Longevity. *Gerontology* 61(4), pp. 364–371.
 29. Gustafsson T and Ulfhake B (2021). Sarcopenia: What Is the Origin of This Aging-Induced Disorder? *Frontiers in Genetics* 12(July), pp. 1–16.
 30. Guzik TJ and Touyz, RM (2017). Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension* 70(4), pp. 660–667.
 31. Hardstone R, Poil SS, Schiavone G, Jansen R, Nikulin VV, Mansvelder HD, Linkenkaer-Hansen K. (2012). Detrended fluctuation analysis: a scale-free view on neuronal oscillations. *Front Physiol.* Nov 30;3:450.
 32. Hägg S and Jylhävä J (2021). Sex differences in biological aging with a focus on human studies. *eLife* 10, pp. 1–27.
 33. Hamczyk MR. et al (2020). Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology* 75(8), pp. 919–930.
 34. Hayflick, L (2007). Entropy explains aging, genetic determinism explains longevity, and undefined terminology explains misunderstanding both. *PLoS Genetics* 3(12), pp. 2351–2354.
 35. Henning RJ (2021). Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *American journal of cardiovascular disease* 11(4), pp. 504–529.

36. Hollander W (1976). Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology* 38(6), pp. 786–800.
37. Huang W, Lei X, Ridder G, Strauss J, Zhao Y (2013). Health, Height, Height Shrinkage, and SES at Older Ages: Evidence from China. *Am Econ J Appl Econ* 5(2), pp. 86–121.
38. Hurtubise, J et al (2016). The different facets of dyslipidemia and hypertension in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports* 18(12):82, pp 1-12.
39. Institut za javno zdravlje Republike Srbije (2020). Incidencija i mortalitet od akutnog koronarnog sindroma u Srbiji 2019. Registar za akutni koronarni sindrom u Srbiji.
40. Institut za javno zdravlje Republike Srbije (2014). Međunarodni dan fizičke aktivnosti. Available at <https://batut.org.rs/index.php?content=837>
41. Johnson, MSS and Mikael Eklund J (2020). A Review of Photoplethysmography-based Physiological Measurement and Estimation, Part 2: Multi-input Methods. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS*, July, pp. 863–866.
42. Kapoor E, Collazo-Clavell ML and Faubion SS (2017). Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management. *Mayo Clinic Proceedings Mayo Foundation for Medical Education and Research*, 92(10), pp. 1552–1558.
43. Kasikara C, Doran AC, Cai B, Tabas I. (2018) The role of non-resolving inflammation in atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 28(7), pp. 2713–2723.
44. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT (2005). Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* Jan 10(1), pp. 88–101.
45. Klusmann, V. Gow AJ, Robert P, Oettingen G (2021). Using theories of behavior change to develop interventions for healthy aging. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences* 76, pp. S191–S205.
46. Kojda G and Hambrecht R (2005). Molecular mechanisms of vascular adaptations to exercise. Physical activity as an effective antioxidant therapy? *Cardiovascular Research* 67(2), pp. 187–197.
47. Kozakova M. et al (2015). The impact of age and risk factors on carotid and carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of Hypertension* 33(7), pp. 1446–1451.
48. Kumar V, Abbas A. K, Aster J. C., editors (2017). *Robbins Basic pathology*, 10th edition. Philadelphia, Elsevier
49. Lahiri MK, Kannankeril PJ and Goldberger JJ (2008). Assessment of Autonomic Function in Cardiovascular Disease. Physiological Basis and Prognostic Implications. *Journal of the American College of Cardiology* 51(18), pp. 1725–1733.
50. Laurent S. et al (2019). Concept of Extremes in Vascular Aging: From Early Vascular Aging to Supernormal Vascular Aging. *Hypertension* 74(2), pp. 218–228.
51. Van Leeuwen et al (2020). What does quality of life mean to older adults, *Plos One*; Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6407786/pdf/pone.0213263.pdf>.
52. Li G et al (2017). The association between smoking and blood pressure in men: A cross-sectional study. *BMC Public Health* 17(1), pp. 1–6.
53. Lloyd-Jones DM et al (2006). Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 113(6), pp. 791–798.
54. Lodato MA and Walsh CA (2019). Genome aging: somatic mutation in the brain links age-related decline with disease and nominates pathogenic mechanisms. *Human Molecular Genetics* 28(R2), pp. R197–R206.

55. Loscalzo J, Kasper D, Longo DL, Fauci A, Hauser SL, Jameson JL, editors (2022). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 21st edition. McGraw Hill
56. Maas AHEM and Appelman YEA (2010). Gender differences in coronary heart disease. *Netherlands Heart Journal* 18(12), pp. 598–603.
57. Mahmood SS et al (2014). The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective, *Lancet*, 383(9921), pp. 1933–1945.
58. Mansour BG, Kacem A, Ishak M, Grélot L, Ftaiti F (2021). The effect of body composition on strength and power in male and female students. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation* 13(1), pp. 1–11.
59. Mattace-Raso FUS et al (2010). Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “Establishing normal and reference values”. *European Heart Journal* 31(19), pp. 2338–2350.
60. McEvoy JW et al (2015). Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 35(3), pp. 700–709.
61. De Meersman RE and Stein PK (2007). Vagal modulation and aging. *Biological Psychology* 74(2), pp. 165–173.
62. Mizobuchi, A. Osawa K, Tanaka M, Yumoto A, Saito H, Fuke S (2021). Detrended fluctuation analysis can detect the impairment of heart rate regulation in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Cardiology Elsevier Ltd*, 77(1), pp. 72–78.
63. Mohanty SK et al (2021). Morbidity compression or expansion? A temporal analysis of the age at onset of non-communicable diseases in India. *GeroScience* 43(1), pp. 409–422.
64. Moriya J (2019). Critical roles of inflammation in atherosclerosis. *Journal of Cardiology. Japanese College of Cardiology* 73(1), pp. 22–27.
65. Mynard JP, Kondiboyina A, Kowalski R, Cheung MMH, Smolich JJ (2020). Measurement, Analysis and Interpretation of Pressure/Flow Waves in Blood Vessels. *Front Physiol.* 2020 Aug 27;11:1085, pp 1-26.
66. Najem, B. et al (2006). Acute cardiovascular and sympathetic effects of nicotine replacement therapy. *Hypertension* 47(6), pp. 1162–1167.
67. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016). A century of trends in adult human height *eLife* 5:e13410.
68. Niebauer J and Cooke JP (1996). Cardiovascular effects of exercise: Role of endothelial shear stress. *Journal of the American College of Cardiology Elsevier Masson SAS*, 28(7), pp. 1652–1660.
69. OECD [homepage on the Internet]. Elderly Population, 2020. Available at <https://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm>
70. Parikh JD, Hollingsworth KG, Kunadian V, Blamire A, Mc Gowan GA (2016). Measurement of pulse wave velocity in normal ageing: Comparison of Vicorder and magnetic resonance phase contrast imaging. *BMC Cardiovascular Disorders* 16(1), pp. 1–7.
71. Partida RA et al (2018). Plaque erosion: A new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal* 39(22), pp. 2070–2076.
72. Passarino G, De Rango F and Montesanto A (2016). Human longevity: Genetics or Lifestyle? It takes two to tango. *Immunity and Ageing. Immunity & Ageing* 13(1), pp. 1–6.
73. Peng CK. et al (1995). Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in

- nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5(1), pp. 82–87.
74. Pereira T, Correia C and Cardoso J (2015). Novel methods for pulse wave velocity measurement. *Journal of Medical and Biological Engineering* 35(5), pp. 555–565.
 75. Petry NM (2002). A comparison of young, middle-aged, and older adult treatment-seeking pathological gamblers. *Gerontologist* 42(1), pp. 92–99.
 76. Platiša, MM, Radovanovic N, Kalauzi A, Milašinović G, Pavlovič SU (2019). Differentiation of heart failure patients by the ratio of the scaling exponents of cardiac interbeat intervals. *Frontiers in Physiology* 10(May), pp. 1–12.
 77. Ponti F et al (2020). Aging and Imaging Assessment of Body Composition: From Fat to Facts. *Frontiers in Endocrinology* Jan 14;10:861.
 78. Poznyak AV, Silaeva YY, Orekhov AN, Deykin AV (2020). Animal models of human atherosclerosis: Current progress. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 53(6), pp. 1–8.
 79. Puccinelli, PJ et al (2021). Reduced level of physical activity during COVID-19 pandemic is associated with depression and anxiety levels: an internet-based survey. *BMC Public Health*. Mar 1;21(1):425.
 80. Ranadive SM. et al (2021). Vascular Health Triad in Humans With Hypertension—Not the Usual Suspects. *Frontiers in Physiology*, 12(October), pp. 1–13.
 81. Reiss AB, Glass DS, Voloshyna I, Glass AD, Kasselmann LJ, De Leon J (2020). Obesity and atherosclerosis: The exosome link. *Vessel Plus*, 4, pp 1-10.
 82. Rejeski WJ and Fanning J (2019). Models and theories of health behavior and clinical interventions in aging: A contemporary, integrative approach. *Clinical Interventions in Aging*, 14, pp. 1007–1019.
 83. Republički zavod za statistiku [homepage on the Internet]. Saopštenje broj 181 – god. LXXI, 01.07.2021. Statistika stanovništva. Procene stanovništva. Available at <https://publikacije.stat.gov.rs/G2021/Pdf/G20211181.pdf>
 84. Rodgers J L et al (2019). Cardiovascular risks associated with gender and aging. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 6(2), e 1-e18.
 85. Rojo-Alvarez J L et al. (2007). Analysis of physiological meaning of detrended fluctuation analysis in heart rate variability using a lumped parameter model. *Computers in Cardiology*, 34, pp. 25–28.
 86. Rudnicka E et al (2020). The World Health Organization (WHO) approach to healthy ageing. *Maturitas*. Sep;139, pp 6-11.
 87. Savji N et al (2013). Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: A population database of over 3.6 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. American College of Cardiology Foundation, 61(16), pp. 1736–1743.
 88. Schorr M et al (2018). Sex differences in body composition and association with cardiometabolic risk. *Biology of Sex Differences* 9(1), pp. 1–10.
 89. Seo JW, Choi J, Lee K, Kim JU (2021). Age-related changes in the characteristics of the elderly females using the signal features of an earlobe photoplethysmogram. *Sensors*, 21(23), pp. 1–11.
 90. Shaffer F and Ginsberg JP (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, 5(September), pp. 1–17.
 91. Shaffer F, McCraty R and Zerr CL (2014). A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*,

- 5(September), pp. 1–19.
92. Shah PK (2007). Molecular mechanisms of plaque instability. *Current Opinion in Lipidology*, 18(5), pp. 492–499.
 93. Simmonds MJ, Meiselman HJ and Baskurt OK (2013). Blood rheology and aging. *Journal of Geriatric Cardiology*, 10(3), pp. 291–301.
 94. Sinyov VV et al. (2017). Potential use of buccal epithelium for genetic diagnosis of atherosclerosis using mtDNA mutations. *Vessel Plus*, pp. 145–150.
 95. Solberg EE et al. (2015). Sudden cardiac arrest in sports - need for uniform registration: A Position Paper from the Sport Cardiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*, 23(6), pp 657-67.
 96. Song P et al. (2020). Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study. *The Lancet Global Health*. The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY 4.0 license, 8(5), pp. e721–e729.
 97. De Souza ACA. et al. (2014). Fractal correlation property of heart rate variability in response to the postural change maneuver in healthy women. *International Archives of Medicine*, 7(1), pp. 1–7.
 98. Rattan SI (2015). Biology of ageing : principles , challenges and perspectives, *Romanian Journal of Morphology & Embryology*, 56(4), pp. 1251–1253.
 99. Sutton-Tyrrell K et al (2005). Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation*, 111(25), pp. 3384–3390.
 100. Tan JPH et al (2019). Heart rate variability as a marker of healthy ageing. *International Journal of Cardiology*. Elsevier B.V, 275, pp. 101–103.
 101. Thomas AJ, Mitchell ES and Woods NF (2018). The challenges of midlife women: themes from the Seattle midlife Women’s health study. *Women’s Midlife Health* 4(1), pp. 1–10.
 102. Thompson AE et al (2016). The influence of gender and other patient characteristics on health care-seeking behaviour: A QUALICOPC study. *BMC Family Practice* 17(1), pp. 1–7.
 103. Tomlinson DJ, Erskine RM, Morse CI, Onambélé GL. Body Fat Percentage, Body Mass Index, Fat Mass Index and the Ageing Bone: Their Singular and Combined Roles Linked to Physical Activity and Diet. *Nutrients*. 2019 Jan 18;11(1):195
 104. Townsend RR et al (2015). Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the American Heart Association, *Hypertension*, 66, pp 698–722.
 105. University of Michigan health, Michigan Medicine [homepage on the Internet]. Ankle-Brachial Index Test, 2020. Available at <https://www.uofmhealth.org/health-library/aa115638#aa115646>
 106. Vallance JK et al (2018). Evaluating the evidence on sitting, smoking, and health: Is sitting really the new smoking? *American Journal of Public Health* 108(11), pp. 1478–1482.
 107. Vlachopoulos C et al (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal*, 31(15), pp. 1865–1871.
 108. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S (2015). Short-term heart rate variability - Influence of gender and age in healthy subjects. *PLoS ONE*, 10(3), pp. 1–33.
 109. Wang C et al (2020). Association of Age of Onset of Hypertension With Cardiovascular

- Diseases and Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(23), pp. 2921–2930.
110. Wensink M (2013). Age-specificity and the evolution of senescence: A discussion. *Biogerontology*, 14(1), pp. 99–105.
 111. West R (2017). Tobacco smoking: Health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychology and Health*. Routledge, 32(8), pp. 1018–1036.
 112. Whelton PK et al (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical pr. *Hypertension*, 71(6), pp. E13–E115.
 113. Williams B et al; ESC Scientific Document Group (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
 114. Wilke J et al (2021). A pandemic within the pandemic? Physical activity levels substantially decreased in countries affected by covid-19. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), pp. 1–12.
 115. Wilkinson DJ, Piasecki M and Atherton PJ (2018). The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Research Reviews*, 47(June), pp. 123–132.
 116. World Health Organisation [homepage on the Internet]. Aeging and health, 2021. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
 117. World Health Organisation [homepage on the Internet]. Cardiovascular diseases – overview, 2021. Available at https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
 118. Žikić D (2008). An improved reflective photoplethysmograph probe design for detection of an arterial blood flow. *Journal of Medical Engineering and Technology*, 32(1), pp. 23–29.
 119. Žikić D, Stojadinović B and Nestorović Z (2019). Biophysical modeling of wave propagation phenomena: experimental determination of pulse wave velocity in viscous fluid-filled elastic tubes in a gravitation field. *European Biophysics Journal*. Springer International Publishing, 48(5), pp. 407–411.
 120. Zmysłowski A and Szterk A (2017). Current knowledge on the mechanism of atherosclerosis and pro-atherosclerotic properties of oxysterols. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), pp 188-207.
 121. Zou Q et al (2020). The association between physical activity and body fat percentage with adjustment for body mass index among middle-aged adults: China health and nutrition survey in 2015. *BMC Public Health*. 20(1), e 732-e744.

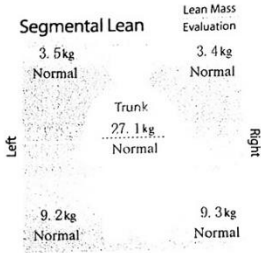
8. PRILOZI

InBody

Height 173cm Date 18.9.2020
Gender Male Time 08:54:31

Body Composition

	Under	Normal	Over	UNIT%	Normal Range
Weight	40 55 70 85 100 115 130 145 160 175 190 205				56.0 ~ 75.7
Muscle Mass Skeletal Muscle Mass	60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170				28.1 ~ 34.4
Body Fat Mass	20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 380 400 420 440 460 480 500 520				7.9 ~ 15.8
TBW Total Body Water	45.3 kg (37.0 ~ 45.3)		FFM Fat Free Mass	61.9 kg (48.1 ~ 59.9)	



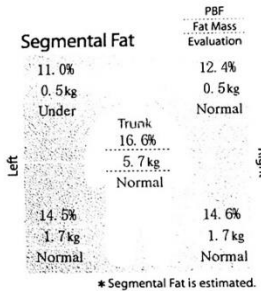
Obesity Diagnosis

	Value	Normal Range
BMI Body Mass Index (kg/m ²)	24.4	18.5 ~ 25.0
PBF Percent Body Fat (%)	15.3	10.0 ~ 20.0
WHR Waist-Hip Ratio	0.83	0.80 ~ 0.90
BMR Basal Metabolic Rate (kcal)	1708	1578 ~ 1846

$$BMI = \frac{\text{Weight, kg}}{(\text{Height, m})^2}$$

$$PBF = \frac{\text{Fat, kg}}{\text{Weight, kg}} \times 100$$

$$WHR = \frac{\text{Waist circumference, cm}}{\text{Hip circumference, cm}}$$



Muscle-Fat Control

Muscle Control	0.0 kg	Fat Control	- 0.2 kg
----------------	--------	-------------	----------

Impedance

Z	RA	LA	TR	RL	LL
20kHz	296.8	287.3	21.1	246.4	246.7
100kHz	264.4	255.5	17.0	213.5	214.2

* Use your results as reference when consulting with your physician or fitness trainer.

Exercise Planner

Plan your weekly exercises from the followings and estimate your weight loss from those activities.

Energy expenditure of each activity (base weight: 73.1 kg / Duration: 30min. / unit: kcal)

Walking	Jogging	Bicycle	Swim	Mountain Climbing	Aerobic
146	256	219	256	238	256
Table tennis	Tennis	Football	Oriental Fencing	Gate ball	Badminton
165	219	256	366	139	165
Racket ball	Tae-kwon-do	Squash	Basketball	Rope jumping	Golf
366	366	366	219	256	129
Push-ups development of upper body	Sit-ups abdominal muscle training	Weight training backache prevention	Dumbbell exercise muscle strength	Elastic band muscle strength	Squats maintenance of lower body muscle

• How to do

1. Choose practicable and preferable activities from the left.
2. Energy expenditure for each is calculated when it is done for 30 min.
3. Choose exercises that you are going to do for 7 days.
4. Calculate the total energy expenditure for a week.
5. Estimate expected total weight loss for a month using the formula shown below.

calculation for expected total weight loss for a month (one month = 4 weeks)

$$\text{total energy expenditure (kcal/week)} \times 4 \text{ weeks} \div 7700$$

• Recommended calorie intake per day

2200 kcal

2300MC25102/054/2300PCL220/230AB-0101/230AW-115

Copyright © 1996-2007 by Biospace Co., Ltd. All rights reserved. BR-ENG-40-A-07/2007

Prilog 1: Standardizovani formular proizvođača – antropometrijska merenja

Biografija autora

Biljana Đurić, rođena je 08.11.1988. godine u Smederevu, gde završava osnovnu školu i Gimnaziju. Integrisane akademske studije medicine započela je 2007. godine, diplomiravši 2013. godine sa prosečnom ocenom 9,89 (devet i 89/100). Tokom studiranja bila je stipendista Ministarstva prosvete, Fonda za mlade talente opštine Smederevo, U.S. Steel Serbia i Fonda za mlade talente Republike Srbije. U septembru 2013. godine pohađala je jednomesečno usavršavanje na Univerzitetnoj klinici Ependorf u Hamburgu. Pripravnički staž je završila i stručni ispit položila u maju 2014. godine. U junu 2014. godine se zapošljava na Institutu za medicinsku fiziologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, u zvanju saradnika u nastavi. U zvanje asistenta izabrana je 2016. godine i reizabrana 2019. godine. U aprilu 2016. upisuje zdravstvenu specijalizaciju iz Sportske medicine na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Specijalistički ispit polaže u junu 2020. godine, sa ocenom 5 (pet). Master akademske studije na Medicinskom fakultetu u Beogradu, modul Fizička aktivnost, zdravlje i terapija vežbanjem upisuje 2016. godine i završni master rad pod nazivom: "Uporedna analiza metoda koji se koriste za određivanje brzine oporavka srčane frekvencije nakon maksimalnog testa opterećenja" brani 2019. godine. Prosečna ocena na master akademskim studijama bila je 9,78 (devet i 78/100). Doktorske akademske studije, modul Fiziološke nauke upisala je u oktobru 2013. godine. Od 2018. godine angažovana je na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja broj III 41022 "Akutni koronarni sindrom: istraživanje vulnerabilnosti (plaka, krvi i miokarda), optimalno lečenje i određivanje prognostičkih faktora". U februaru 2020. godine Veće naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu daje saglasnost na temu doktorske disertacije pod nazivom „Ispitivanje uticaja procesa starenja na kardiovaskularni sistem analizom talasnih oblika arterijskog protoka krvi“, a za mentore su određni prof. dr Dejan Nešić i prof. dr Dejan Žikić. Posедуje aktivno znanje engleskog, nemačkog i španskog jezika.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Билјана Ђурић

Број индекса FN 01 113

Изјављујем

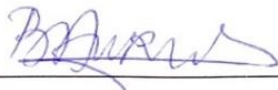
да је докторска дисертација под насловом

ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА ПРОЦЕСА СТАРЕЊА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ АНАЛИЗОМ ГАЛАСНИХ ОБЛИКА АРТЕРИЈСКОГ ПРОЦЕЛА КРВИ

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 06.05.2022.



Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА ПРОЦЕСА СТАРЕЊА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМ АНАЛИЗОМ ТАЛАСНИХ ОБЛИКА АРТЕРИЈСКОГ ПРОТОКА КРВИ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 06.05.2022.



Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора БИЈАНА БУРИЋ

Број индекса FN 01/13

Студијски програм ФИЗИОЛОШКЕ НАУКЕ

Наслов рада ИСПИТИВАЊЕ УТИЦАЈА ПРОЦЕСА СТАРЕЊА НА КАРДИОВАСКУЛАРНИ СИСТЕМАЛИЗМ ТАЛАСИХ ОБЛИКА АРТЕРИЈСКОГ ПРОТОКА КРВИ

Ментор ПРОФ ДР ДЕЈАН НЕШИЋ

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 06.05.2022.