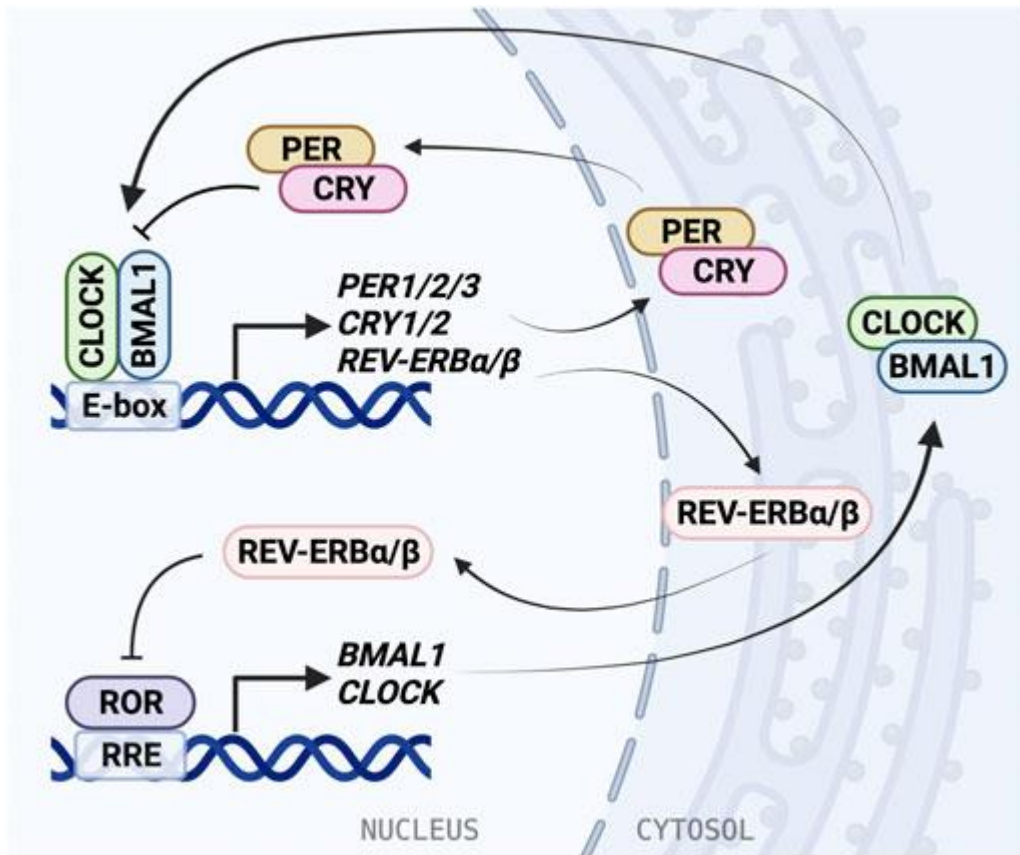
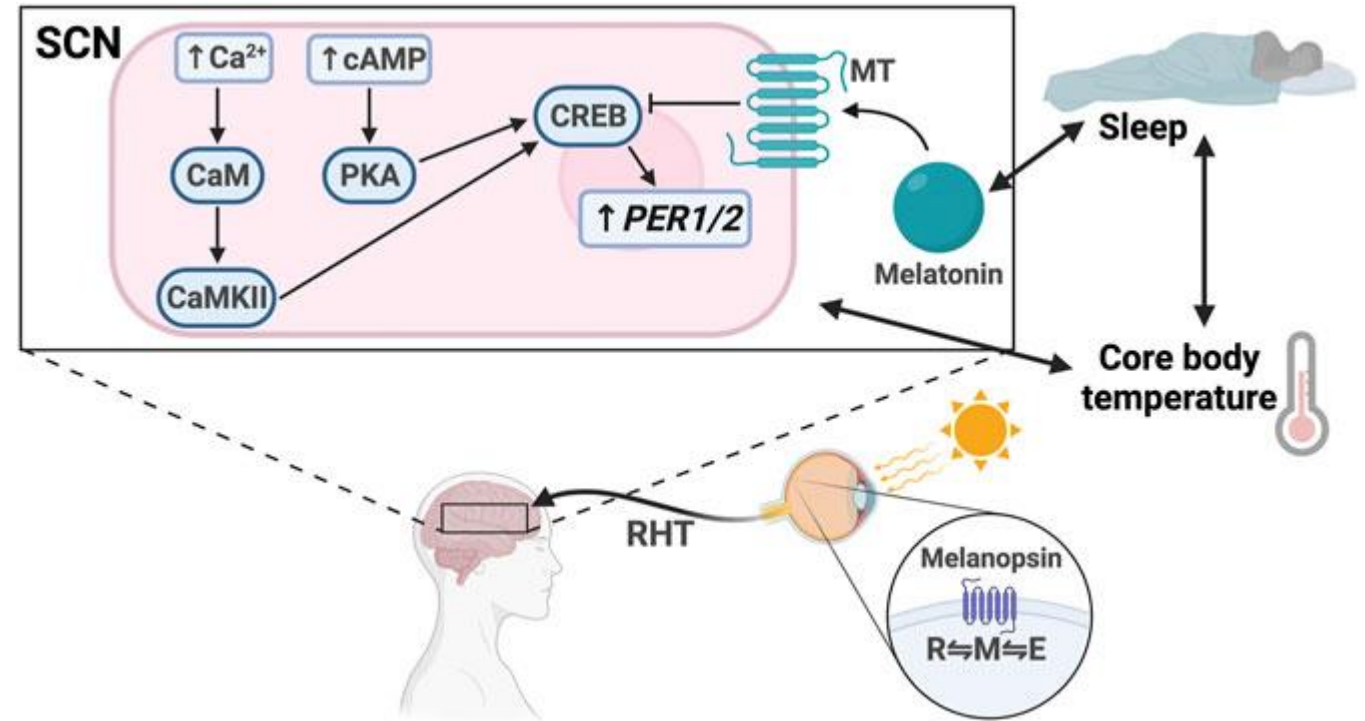


The central pacemaker is located in the suprachiasmatic nucleus (SCN) of the anterior hypothalamus. In the input pathway to the SCN, light is received by the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells (ipRGCs) expressing melanopsin, which sends electric signals to the SCN through the retinohypothalamic tract (RHT). Neurotransmitters released by ipRGCs, such as excitatory glutamate and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), cause membrane depolarization in postsynaptic SCN neurons. Changes in  $Ca^{2+}$  and cAMP levels, in turn, induce phosphorylation of cAMP-response element (CRE)-binding protein (CREB) and expression of immediate early genes including the core clock genes, *PER1* and *PER2*, thereby resetting SCN cellular oscillators. Meanwhile, the inhibitory neurotransmitter  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) decreases the sensitivity of non-image-forming behaviours at low light levels. The SCN neurons are tightly coupled and control peripheral clocks in other brain regions and throughout the body via neuronal and hormonal signals.



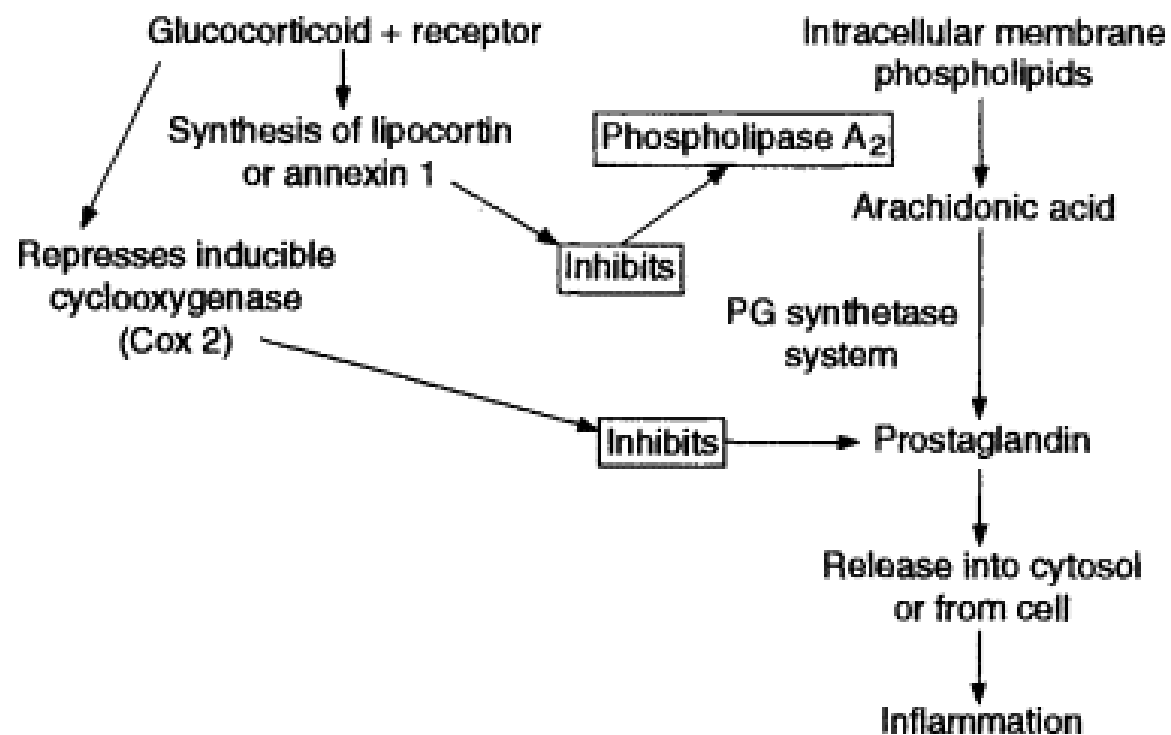
The molecular mechanism of the mammalian circadian clock. The molecular clock is based on a transcriptional/translational negative feedback mechanism and consists of the core loop and two interlocking loops. In the core loop, the BMAL1/CLOCK heterodimer binds to the E-box cis-elements and drives transcription of targeted genes, including *PER1/2/3*, *CRY1/2*, and *NR1D1/2* (REV-ERB $\alpha/\beta$ ). PER and CRY inhibit BMAL1/CLOCK activity and therefore repress their own expression. In the RRE loop, REV-ERB repressors and ROR activators bind to RRE to regulate BMAL1 and CLOCK expression.



Light entrainment of the SCN and sleep/wake regulation. Light strikes the retina and excites melanopsin, driving it to the M configuration. The signal travels along the retinohypothalamic tract (RHT), resulting in increased intracellular levels of  $\text{Ca}^{2+}$  and cAMP in the SCN.  $\text{Ca}^{2+}$  activates calmodulin (CaM) and CaMKII. cAMP activates PKA. CaMKII and PKA activate CREB, which drives *PER1/2* transcription. Melatonin binds the melatonin receptor (MT), which inhibits CREB activation. There is bidirectional regulation between melatonin secretion and sleep, sleep and core body temperature, and core body temperature and SCN signaling.

# Protizánětlivý a imunosupresivní účinek glukokortikoidů

- Lipokortin – inhibice fosfolipázy A2 – inhibice syntézy prostaglandinů a leukotrienů
- Snížení počtu lymfocytů (T více než B) na základě jejich redistribuce do sleziny, lymfatických uzlin a kostní dřeně
- Zvýšení počtu neutrofilů
- Snížení počtu eozinofilů a bazofilů
- Inhibice diferenciacie monocytů do makrofágů
- Inhibice syntézy imunoglobulinů
- Inhibice syntézy cytokinů (IL-2)
- Inhibice sekrece histaminu a serotoninu ze žírných buněk



# Hormonální antikoncepce

- Gestagenní antikoncepce versus kombinované přípravky (estrogenní složka – etinylestradiol, mestranol, estradiol valerát a gestagenní složka – desogestrel, drospirenon, gestoden)
- Pearlův index (PI)
- Monofazické přípravky – fixní množství gestagenu/estrogenů
- Bifazické přípravky – konstantní množství estrogenů – zvýšení dávky gestagenu v druhé polovině cyklu
- Trifazické – ve druhé třetině vyšší nebo stejná dávka estrogenů i progestinu, ve třetí třetině nižší dávka estrogenů a progestinu vyšší
- Dále kombifazické, sekvenční (v první polovině pouze estrogen!), dynamické
- Mechanismus účinku:
  - Potlačení sekrece FSH – zabránění vzniku dominantního folikulu, inhibice ovulace (gestagenní složka)
  - Zajištění stability endometria (E)
  - Snížení schopnosti nidace, zvýšení viskozity hlenu v cervixu, znesnadněná penetrace spermií, snížení motility vejcovodů
- Postkoitální antikoncepce – vysoký obsah gestagenu
- Nežádoucí účinky estrogenů a antikoncepce
  - Zvýšené riziko tromboembolické choroby
  - Změny nálady
  - Hypertriacylglycerolemie
  - Jaterní poruchy