المجلة العراقية للبحوث الإنسانية والإجتماعية والعلمية
Iraqi Journal of Humanitarian, Social and Scientific Research
Print ISSN 2710-0952 Electronic ISSN 2790-1254
العدد 16 شباط 2025
No.16 Feb 2025

هرمون الببتيد المعوي الفعال

م.م . رغدة حميد علي
مديرية تربية نينوى
raghdahameed374@gmail.com

الملخص

يعد هرمون الببتيد المعوي الفعال أحد الهرمونات المهمة لما لها من دور رئيس بوظائف الجسم الحيوية ، ويتم إفرازه بشكل طبيعي في الجسم أو عن طريق تناوله عن طريق الفم أو بالحقن المباشر في الجسم حيث يعمل على تنظيم عملية الهضم عملية الهضم ونقل الإشارات العصبية والتحكم في عدة وظائف حيوية أخرى. شملت الدراسة الحالية التطرق الى مفهوم الببتيد ودوره الاساسي في الجسم والتعرف على آلية أفرازه وميكانيكية عمله وتصنيفاته كما وتم التطرق الى علاقته بالأمراض ودوره للحد منها .

الكلمات المفتاحية : - هرمون الببتيد المعوي الفعال ، الخلايا اللمفاوية ، الجهاز العصبي ، الجهاز الهضمي ، الأوعية الدموية .

intestinal peptide hormone

Assist. Teach. Raghda Hamid Ali
Nineveh Education Directorate
raghdahameed374@gmail.com

Abstract

The intestinal peptide hormone is one of the important hormones because of its major role in the vital functions of the body. It is secreted naturally in the body or by taking it orally or by direct injection into the body, where it works to regulate the digestive process, transmit nerve signals, and control several other vital functions. The current study included addressing the concept of the peptide and its basic role in the body, identifying the mechanism of its secretion, mechanism of action, and classifications. It also addressed its relationship to diseases and its role in reducing them.

Keywords: VIP, lymphocytes, nervous system, gastrointestinal system, blood vessels.

المقدمة

يُعتبر هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) واحدًا من الهرمونات الهامة التي تتحكم في عدة وظائف حيوية في الجسم، ويعمل هذا الهرمون على تنظيم عملية الهضم ونقل الإشارات العصبية والتحكم في عدة وظائف حيوية أخرى.

على الرغم من أن هرمون VIP ليس معروفًا بشكل واسع بين الناس، إلا أنه يعتبر هرمونًا مهمًا للغاية في الجهاز الهضمي والعصبي، وقد تم اكتشافه لأول مرة في العام 1970 في الأمعاء، ومنذ ذلك الحين تمت دراسة هذا الهرمون بشكل مكثف، وأثبتت الأبحاث العلمية أهمية هذا الهرمون لدعم سلامه الجهاز الهضمي والعصبي.

ويعد هرمون VIP عبارة عن ببتيد يتكون من 28 حمض أميني، ويتم إفرازه بشكل طبيعي في الجسم، ويمكن تناوله عن طريق الفم أو بالحقن المباشر في الجسم، ويستخدم في علاج بعض الأمراض المرتبطة بنقص هذا الهرمون في الجسم.

تتنوع فوائد هرمون VIP وتأثيراته في الجسم، ولذلك يعد هذا الموضوع مهمًا لمن يهتمون بصحة الجهاز الهضمي والعصبي، ويحتاجون إلى معرفة المزيد عن هذا الهرمون وأهميته في الحفاظ على صحتهم العامة.

مشكلة البحث

إحدى المشكلات الرئيسية التي يمكن أن تواجهها أثناء إجراء بحث عن هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) هي ندرة المصادر المتاحة للبحث، حيث أن هذا الهرمون ليس معروفًا بشكل واسع بين الناس وليس موضوعًا شائعًا للبحث والدراسة في المجتمع العلمي، مما يعني أن البحث عنه يتطلب عناء كبير ووقت للبحث عن المصادر المناسبة.

كما أن العديد من الدراسات الحالية حول هذا الهرمون تتركز بشكل رئيسي على علاج بعض الأمراض المرتبطة بنقص هذا الهرمون في الجسم، مما يعني أن هناك نقصًا في الدراسات المتاحة حول فوائد هذا الهرمون وآثاره في الجسم السليم، وهذا يعتبر مشكلة بحد ذاتها.

بالإضافة إلى ذلك، فإن بحث هرمون VIP يتضمن الكثير من التفاصيل العلمية وكذلك التقنية التي يصعب فهمها بسهولة، ولذلك قد يواجه المتخصصون في هذا المجال صعوبة في إيصال المعلومات والنتائج بشكل واضح ومفهوم لغير المتخصصين في هذا المجال.

أهمية البحث

تُعد أهمية البحث لهرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) من العديد من الجوانب، بما في ذلك:

1. **الفهم الأفضل لدور الهرمون في الجسم:** يساعد البحث عن هرمون VIP في فهم الدور الذي يلعبه هذا الهرمون في الجسم وكيفية تأثيره على العديد من وظائف حيوية والأنظمة في الجسم، مثل الجهاز العصبي والجهاز الهضمي والجهاز الإنتاجي للهرمونات.
2. **التطورات الطبية:** قد يساعد بحث VIP في العثور على تطبيقات طبية جديدة لهذا الهرمون، وتحسين العلاج للأمراض التي ترتبط بنقص هذا الهرمون في الجسم، مثل الصداع النصفي وأمراض القولون العصبي.
3. **تطوير الأدوية:** قد يساعد بحث VIP في تطوير عقاقير جديدة تستهدف هذا الهرمون، مما يمكن أن يفتح الأبواب لمزيد من التطورات في مجال العلاج والطب الحيوي.
4. **الاستفادة من فوائد الهرمون في المستقبل:** يمكن للبحث حول VIP أن يساعد على فهم كيفية استخدام هذا الهرمون في المستقبل في تحسين صحة الإنسان وزيادة جودة الحياة.

أهداف البحث

تتلخص أهداف البحث بما يلي :-

1. التعرف على مفهوم هرمون الببتيد ودوره في الجسم .
2. التعرف على آلية إفراز الهرمون وميكانيكية عملة وتصنيفاته .
3. معرفة علاقته بالأمراض ودوره للحد منها .

المبحث الأول
مدخل تعريفي لهرمون الببتيد

1.1 تعريف هرمون الببتيد (VIP)

هرمون الببتيد المعوي الفعال (Vasocative Intestinal Peptide (VIP هو هرمون يتم إفرازه في الجهاز الهضمي والعصبي المركزي والجهاز الطرفي، ويساهم في التحكم في عدد من العمليات الحيوية كالهضم والتمثيل الغذائي والنوم والجهاز العصبي والجهاز الدوراني . (Berkowitz, 2019,1026)

يعمل هرمون VIP على توسيع الأوعية الدموية وزيادة تدفق الدم إلى الأعضاء المختلفة، الذي يؤدي الى تحسين التغذية الخلوية وتخفيف الالتهابات. كما يعتبر VIP مثبطًا للالتهابات ويمتلك تأثيرًا مهدئًا ومضادًا للتشنج.

يتم إفراز هرمون VIP بواسطة الاعصاب المنتشرة في جميع أنحاء الجهاز الهضمي، ويساهم في التحكم في حركية الأمعاء وإفراز الأحماض الهيدروكلوريك والأنزيمات الهاضمة. ويؤدي النقص في هرمون VIP إلى تلف الأمعاء وعسر الهضم وانخفاض الإفراز الهيدروكلوريد . Guyton & (Hall,2020,801) .

يوجد الهرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) أيضًا في النظام العصبي المركزي، ويشار إلى أن VIP يشارك في التنظيم البيولوجي للساعة الحياتية الداخلية للجسم والتي تساهم في تنظيم نمط النوم واليقظة.

يعتبر VIP أيضًا من الأهمية في الجهاز المناعي، حيث يساعد في تنظيم وظائف الخلايا اللمفاوية ويمتلك تأثيرًا مثبطًا للالتهابات وتحفيزًا لنمو الخلايا اللمفاوية.

يتم إنتاج VIP من خلال العديد من الخلايا المتنوعة في الجسم، من ضمنها الخلايا العصبية والخلايا اللمفاوية والخلايا العضلية والخلايا الغدية. ويتم التحكم في إفراز VIP بواسطة المنظمات الخارجية متعددة مثل الهرمونات والعوامل النمائية والأشعة فوق البنفسجية. Hormones,2016,299-300) .

تشير الدراسات الحديثة إلى أن VIP قد يكون له دور مهم في علاج الأمراض التهيجية المزمنة مثل التهاب القولون التقرحي ومرض الروماتويد. وقد تم استخدام VIP في العديد من الدراسات السريرية لعلاج هذه الأمراض، حيث أظهرت الدراسات الأولية نتائج واعدة.

كما يشير البحث إلى أن VIP يمكن أن يكون علاجًا فعالًا لحالات عدم تحمل الجلوكوز الوعائية ومتلازمة الأمعاء المتهيجة، ويمكن أن يساهم في تحسين الوضع العام للمرضى.

بشكل عام، يعد VIP هرمونًا مهمًا لعدة وظائف في الجسم، بما في ذلك الهضم والتمثيل الغذائي والنوم والجهاز العصبي والجهاز المناعي. وعلى الرغم من أنه لا يزال هناك الكثير من البحوث التي يتعين القيام بها لفهم دور VIP بشكل أفضل، غير أن الدراسات المعاصرة تشير إلى أن هذا الهرمون قد يكون مفيدًا في علاج العديد من الأمراض المختلفة. (Journal,2018,1-16) .

يعتبر VIP أيضًا من الهرمونات المهمة في الحمل والولادة، حيث يعمل على تحفيز عضلات الرحم وزيادة تدفق الدم إلى الرحم. كما يشار إلى أن VIP له دور مهم لتنظيم توزيع الدهون في الجسم ومنع تراكمها في مناطق محددة مثل البطن.

من الجدير بالذكر أن هرمون VIP يتم إنتاجه في الأمعاء الدقيقة بكميات كبيرة، ويتم إفرازه عندما تتناول الطعام. وعلى الرغم من أنه يعتبر أحد الهرمونات المهمة في الهضم والتمثيل الغذائي، إلا أنه يتم إفرازه في الدم بكميات قليلة جدًا مقارنة بالهرمونات الأخرى.

يتم إعادة تدوير VIP في الجسم بسرعة، وتبلغ نصف العمر البيولوجي لهذا الهرمون حوالي 2-5 دقائق. وتشير الدراسات إلى أن VIP له دور في تنظيم الإفرازات الهرمونية الأخرى، مثل الأدرينالين والنورأدرينالين. (Frontiers,2018,13) .

بالإضافة إلى ذلك، يعتبر VIP مهمًا لعلاج بعض الحالات الطبية، مثل اضطرابات النظام الهضمي واضطرابات النوم والصداع النصفي. وتشير الدراسات إلى أن VIP يمكن أن يكون علاجًا فعالًا لالتهاب الأمعاء المزمن والتهاب الأمعاء الناتج عن العدوى بالبكتيريا.

تعتمد فعالية VIP في الحفاظ على صحة الأمعاء ونظام المناعة على تركيزاته الصحيحة في الجسم، وقد يؤدي انخفاض تركيزه إلى العديد من المشاكل الصحية. وبالإضافة تشير بعض الدراسات إلى أن VIP قد يكون له دور في علاج بعض الأورام السرطانية، كسرطان الثدي وسرطان البروستاتا.

كما أن VIP له تأثيرات جانبية محتملة، مثل انخفاض ضغط الدم وتسارع ضربات القلب، ويجب استشارة الطبيب قبل استخدام أي علاج يحتوي على هذا الهرمون. (Journal,2012,233-254) .

1.2 أكتشاف هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP)

تم اكتشاف هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) في عام 1970 من قبل مجموعة من الباحثين الأمريكيين الذين كانوا يدرسون عملية هضم الطعام في الأمعاء الدقيقة. واكتشفوا هذا الهرمون الذي يفرزه خلايا في الأمعاء الدقيقة والذي يساعد في تنظيم عملية الهضم ويؤثر على العديد من وظائف الجهاز الهضمي والنظام العصبي والمناعي والغدد الصماء.

تم تحديد الهرمون الببتيد المعوي الفعال باعتباره عضوًا في عائلة الببتيدات التي تشمل أيضًا الغريلين والسيكريتين والكوليسيستوكينين والموتيلين. وتم تحديد بعض الوظائف الرئيسية لهرمون VIP منذ اكتشافه، مثل تحفيز الانقباض العضلي وزيادة إفراز السوائل في الأمعاء وتحسين وظائف الجهاز العصبي والمناعي. ومنذ ذلك الحين، تم دراسة العديد من تأثيرات هذا الهرمون واستخدامه في العديد من التطبيقات الطبية المختلفة. (Hakoula et al . , 2018,443)

1.3 تصنيف هرمون الببتيد الفعال (VIP)

يصنف هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) ضمن عائلة الهرمونات الببتيدية التي تنتمي إلى نظام الإشارة الخلوي العصبي. يتم إفرازه في الغدد الصماء والأمعاء والجهاز العصبي المركزي. وقد تم تصنيف VIP كهرمون ذو تأثيرات واسعة على النظام العصبي والهضم والدورة الدموية . Houle, Louri, et al,2018, 447))

تعد هرمونات الببتيد المعوي الفعال (VIP) جزءًا من عائلة هرمونات الببتيد المعوية التي تشمل العديد من الهرمونات الأخرى مثل الببتيد الناتج عن الانحلال الأنسوليني (GIP) والببتيد المنبه للأكل (NPY) والكوليسيستوكينين (CCK) والغلوكاجون والإنسولين وغيرها. ويعتبر هرمون VIP من الهرمونات المسؤولة عن السيطرة على العديد من وظائف الجسم، بما في ذلك الهضم والتحكم في ضغط الدم والتنظيم الهرموني.

يتم إفراز هذا الهرمون من الأنسجة العصبية والخلايا العضلية والخلايا الغدية في النظام الهضمي والجهاز اللمفاوي والجهاز العصبي المركزي. ويتم التحكم في إفراز هذا الهرمون بواسطة العديد من المحفزات المختلفة، مثل الأطعمة والهرمونات الهضمية والتوتر والتمارين الرياضية.

تشير الدراسات إلى أن هرمون VIP يمكن أن يساعد في تنظيم وظائف النظام العصبي المركزي والتحكم في التهابات المفاصل والأمراض المناعية الذاتية والحد من التشنجات العضلية والألم المرتبط بها. (ScienceDirect,2014,1)

يمكن تصنيف هرمون VIP إلى عدة فئات وفقًا لوظائفه وتأثيراته على الجسم. ويمكن تقسيم هذه التصنيفات على النحو التالي Müller, T., & Krüger- : (Genge, A,2021,56)

1. **تصنيف حسب الوظائف الهضمية:** حيث يقوم هرمون VIP على تنظيم عملية الهضم وتحرير العديد من الهرمونات الهضمية الأخرى.
2. **تصنيف حسب التأثير على الجهاز العصبي:** حيث يعتبر هرمون VIP من المواد الناقلة العصبية الهامة التي تؤثر على وظائف الجهاز العصبي.
3. **تصنيف حسب التأثير على الجهاز المناعي:** حيث يساعد هرمون VIP على تحفيز الجهاز المناعي وتحسين وظائفه.
4. **تصنيف حسب العلاج الطبي:** حيث يستخدم هرمون VIP في بعض الحالات الطبية لعلاج الأمراض المتنوعة مثل الصداع النصفي والتهابات الأمعاء وأمراض الجهاز التنفسي
5. **وظيفة الإفراج عن الهرمونات:** يلعب هرمون VIP دورًا في تنظيم إفراز العديد من الهرمونات الأخرى في الجسم، مثل هرمون الأدرينالين والنورأدرينالين.
6. **وظيفة القلب:** يؤدي هرمون VIP دورًا هامًا لتنظيم وظائف القلب وكذلك الأوعية الدموية، حيث يساعد على توسيع الأوعية الدموية وتحسين تدفق الدم.
7. **وظيفة الجهاز التنفسي:** يلعب هرمون VIP دورًا في تنظيم وظائف الجهاز التنفسي وزيادة قطر المجاري التنفسية وتحسين تدفق الهواء.

8. **وظيفة الجهاز العضلي الهيكلي:** يلعب هرمون VIP دورًا في تنظيم وظائف الجهاز العضلي الهيكلي ويساعد على تحسين التمارين الرياضية والأداء البدني. (Delgado, M,2004,et.al,237)

9. **وظيفة الجهاز الإنجابي:** يلعب هرمون VIP دورًا في تنظيم مهام الجهاز الإنجابي، حيث يؤثر على تكوين الحيوانات المنوية ويعزز الإفراج عن هرمون البرولاكتين.(Laburthe, M,et. al,2007,1631)

10. **وظيفة الجهاز العظمي:** يساعد هرمون VIP على تنظيم وظائف الجهاز العظمي، حيث يحفز نمو العظام وتجديد الخلايا العظمية .

11. **وظيفة الجهاز الإفرازي:** يلعب هرمون VIP دورًا في تنظيم وظائف الجهاز الإفرازي، حيث يحفز إفراز العديد من الهرمونات الأخرى في الجسم.(Delgado,et al. ,1999,1425)

1.4 ميكانيكية عمل هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP)

يتم إفراز هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) بواسطة الخلايا في الجسم التي تكون متنوعه، بما في ذلك الأمعاء والجهاز العصبي والتنفسي والدماغ. يعتبر VIP عاملاً عصبياً واسع الانتشار يؤثر على عده وظائف الفسيولوجية في الجسم.

يؤدي VIP إلى زيادة التروية الدموية والاسترخاء العضلي في الجهاز الهضمي، وبالتالي يساعد على تحسين هضم الطعام وامتصاص لمواد الغذائية. كما يعتبر VIP مهماً في تنظيم الجهاز العصبي المعوي وتحفيز عملية الإفراج عن الهرمونات المعوية.

وعلاوة على ذلك، يؤدي VIP إلى تنظيم وظيفة الجهاز التنفسي وتوازن السوائل بالجسم ويساعد على تنظيم نوم الإنسان. كما يلعب دوراً مهماً في تنظيم وظيفة الجهاز القلبي الوعائي وتوازن الأيض.

ويعتبر هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) واحدًا من الهرمونات العصبية المسؤولة عن التوازن الحيوي في الجهاز العصبي والهضمي والتناسلي والمناعي. يتم إفراز هذا الانزيم من قبل الخلايا العصبية في النظام الهضمي والمخ والجهاز التناسلي والجهاز العصبي المركزي. يؤثر الVIP على مجموعه من انشطه فسيولوجية كتنظيم الدورة الدموية وتنظيم الإفراز الهضمي وتنظيم عمل الأمعاء وتوازن الأيض. يتميز هذا الهرمون بفاعليته وقدرته على التأثير على العديد من الجهات في الجسم مما يجعله مرشحًا قويًا للاستخدام في علاجات عديدة .

شكل (1) وظائف هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP)

بشكل عام، يؤدي VIP إلى تنظيم عدد كبير من وظائف الجسم الفسيولوجية، ويتم تحديد دوره بشكل أكبر في الأمعاء والجهاز العصبي. ويشار إلى أن هذا الهرمون له أهمية كبيرة في تنظيم وظائف الجسم وتحسين صحة الإنسان. (Waschek, J. A,2018,1119)

المبحث الثاني
وظائفه وعلاقته بالأمراض

2.1 وظائف هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP)

يعد هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) عنصراً اساسياً لتنظيم وظائف الجسم، وله مجموعه من الوظائف الفسيولوجية المختلفة. ومن أهم هذه الوظائف:

1. تحفيز عملية الهضم وتحسين امتصاص الغذاء في الأمعاء.
2. تنظيم عملية إفراز الهرمونات المعوية في الجهاز الهضمي.
3. تحفيز التروية الدموية في الأعضاء المختلفة وتحسين الأيض الغذائي.
4. تنظيم وظائف الجهاز العصبي المعوي وتحسين عملية الهضم.
5. تنظيم وظيفة الجهاز التنفسي وتحسين تدفق الهواء في الرئتين.
6. تنظيم وظائف الجهاز القلبي الوعائي وتحسين عملية التمدد والانقباض للشرايين.
7. تحسين صحة الجهاز العصبي وتحسين وظائف الدماغ.
8. تنظيم عملية النوم وتنظيم دورة النوم واليقظة.

إضافة إلى الوظائف المذكورة أعلاه، فإن هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) له دور هام في تنظيم نظام المناعة ومنع التهابات الجهاز الهضمي. كما يعمل VIP على تحفيز النمو وتطور الأعصاب، وهو أيضًا مسؤول عن تنظيم الإفراز الهرموني للجسم.

وقد تم دراسة أيضًا تأثير هرمون VIP على الأمراض العصبية مثل مرض الزهايمر ومرض باركنسون، وقد أظهرت الدراسات نتائج إيجابية في استخدام VIP كعلاج محتمل لهذه الأمراض. Delgado, M., (& Ganea, D,2013,45-48)

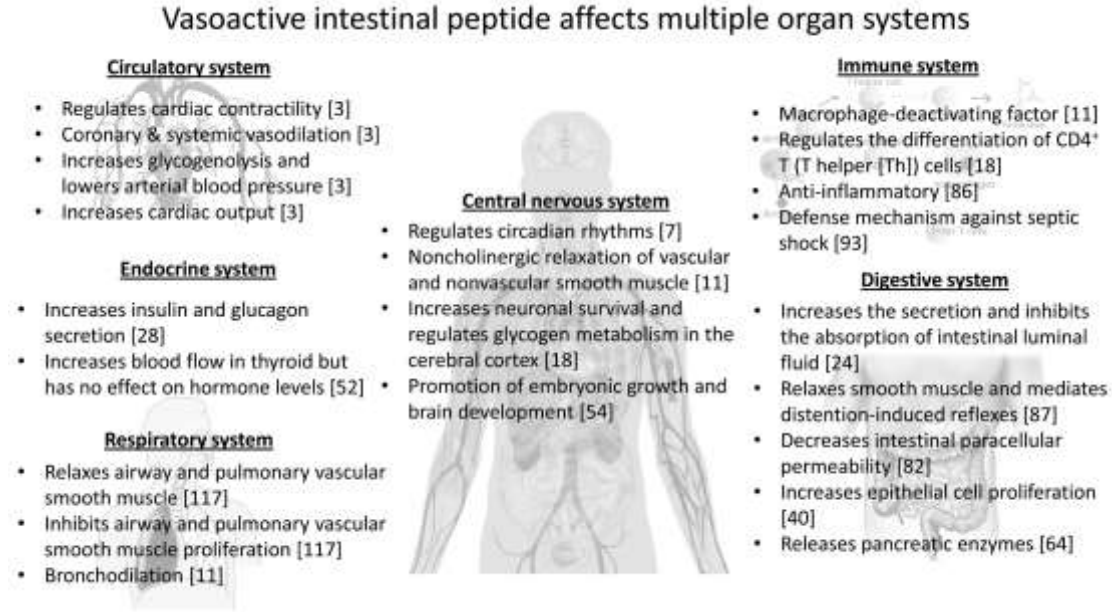
2.2 علاقته بالأمراض

تمت دراسة العديد من الأمراض والعلاقة المحتملة لها بهرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP)، ومن بين هذه الأمراض:

1. **مرض الربو**: قد أظهرت الدراسات أن VIP يعمل على تخفيض تشنجات القصبات الهوائية وتحسين وظيفة الرئة، مما يجعله علاجًا محتملاً لمرض الربو . (González, et al , 2016,37)
2. **التهاب الأمعاء اللفائفية:** قد أظهرت الدراسات أن VIP يعمل على تقليل التهاب الأمعاء اللفائفية، مما يجعله علاجًا محتملاً للمرض.(D'Amico,et al,2016,8).
3. **مرض باركنسون:** قد أظهرت الدراسات أن VIP يقوم بتعزيز نمو الخلايا العصبية وتحسين وظيفتها، مما يجعله علاجًا محتملاً لمرض باركنسون. (Delgado, M., & Ganea, D,2013,692)
4. **الصداع النصفي:** قد أظهرت الدراسات أن VIP يلعب دورًا في تنظيم الألم والتعبير الوراثي للمرض، وقد تمت دراسة استخدام VIP في علاج الصداع النصفي. (Goadsby, P, et al , 1990,183)
5. **التهاب المفاصل الروماتويدي:** أظهرت بعض الدراسات أن VIP يمكن أن يقلل من التهاب المفاصل الروماتويدي، وتحسين الأعراض المصاحبة له (Battistini,et al , 2003 , 141)
6. **الإصابه بالسرطان:** يمكن لـ VIP أن يساعد في علاج الاورام الخبيثه عن طريق تثبيط نمو الخلايا السرطانية وتحفيز المناعة لمهاجمتها. (Said, S. I., & Rosenberg, R. N,2002 , 28)

تشير هذه الدراسات إلى أن هرمون VIP يمكن أن يلعب دورًا هامًا في العديد من الأمراض المختلفة، وقد يكون علاجًا محتملاً في الآفق لهذه الأمراض. لكن من المهم تنفيذ المزيد من الأبحاث لتحديد فعالية العلاج المحتمل لـ VIP في هذه الأمراض.

ويمكن القول إن هرمون الببتيد المعوي الفعال VIP له دور كبير في علاج العديد من الأمراض المختلفة. وتحديد الآليات الدقيقة لعمل VIP في هذه الأمراض سيساعد على تطوير العلاج المحتمل لهذه الأمراض في المستقبل.



شكل(2) تأثير الببتيد المعوي الفعال في الأوعية على العديد من أجهزة الأعضاء

2.3 بنائه في الجسم وتصنيعه في المختبر

أ- بنائه في الجسم

هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) هو هرمون ببتيد صغير يتكون من 28 حمض أميني ويتم إفرازه من الخلايا العصبية في النظام العصبي الأمعائي والجهاز العصبي المركزي. يلعب VIP دورًا في تنظيم عدة عمليات حيويه بالجسم بما في ذلك التنظيم الهضمي والقلبي والعصبي والمناعي.

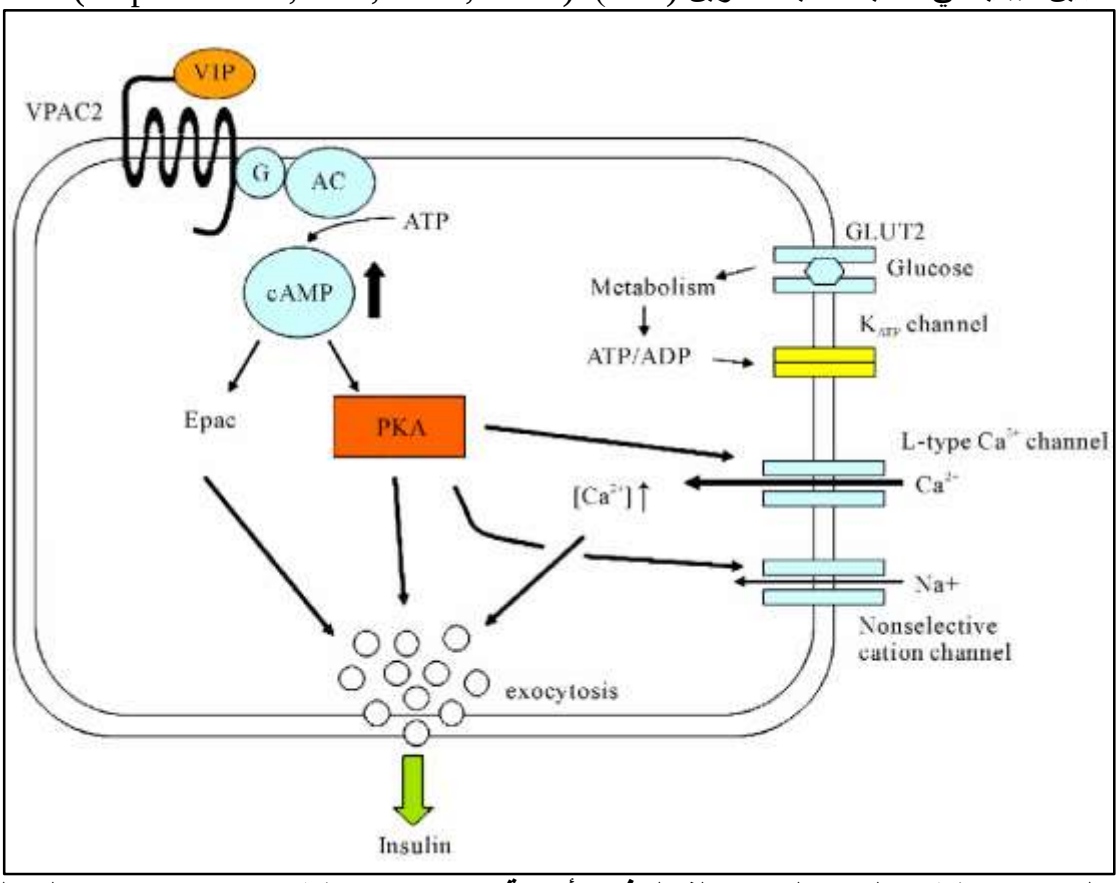
يتم تفعيل إفراز VIP عن طريق الأحماض الأمينية الناقلة للإشارات العصبية مثل الأسيتيل كولين والنورإبينفرين. يتم استقبال هذه الإشارات من خلال النهايات العصبية المتصلة بخلايا VIP. ويتم حفظ VIP في حبيبات الإفراز داخل الخلايا العصبية حتى يتم إطلاقها في الدم بعد الإفراج العصبي.

يؤدي VIP إلى توسيع الأوعية الدموية وتخفيف تقلصات العضلات الناجمة عن التهاب الجهاز الهضمي والقولون العصبي، يعمل على تحسين الحركة المعوية وتخفيف الإمساك. ويساعد VIP أيضًا على تنظيم نشاط الأنسجة المناعية ويسهم في الحفاظ على صحة الجهاز المناعي. ومن المثير للاهتمام أن VIP يمكن أن يؤثر على نظام النوم والاستيقاظ، حيث يتم إفرازه في المخ خلال النوم العميق ويعمل على تحفيز الدورة الدموية والتنفس، وهذا يساعد على الحفاظ على دورة نوم صحية.

يتم دراسة دور VIP في العديد من الحالات الطبية مثل مرض القولون العصبي واضطرابات النوم والصداع النصفي والتهابات الجهاز الهضمي والأمراض الالتهابية المعوية. وقد أظهرت الدراسات أن استخدام VIP كعلاج واعد لهذه الحالات، ومن الممكن أن يكون VIP علاجًا فعالًا لبعض الأمراض العصبية والمناعية. ومع ذلك، لا تزال هناك حاجة لإجراء المزيد من الدراسات لفهم الآليات التي يتم من خلالها تنظيم VIP لهذه الوظائف الحيوية، ولتطوير علاجات جديدة قائمة على هذا الهرمون. Delgado, (M., & Ganea, D,2013,50-53)

ب- تصنيعه في المختبرات

يمكن تصنيع هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) في المختبرات من خلال تقنيات الكيمياء الحيوية والجزيئية وتشمل الخطوات الأساسية لتصنيع VIP تحديد تركيب الحمض الأميني للهرمون، ثم تصنيع الببتيد باستخدام تقنيات الكيمياء الحيوية مثل التركيز والتحليل الكهروكيميائي والتصفية الجزيئية.
يتم استعمال مختلف الخلايا والأنسجة لإنتاج VIP في المختبرات، مثل خلايا الكلى البشرية والفئران وخلايا الغدة الدرقية والغدة الكظرية. كما يمكن تصنيع VIP بواسطة تقنيات الهندسة الوراثية، حيث يتم إدخال جين الببتيد في خلايا مضيفة لتكوين (VIP). (Gopi Krishna,et al , 2019,94-96)



شكل(3) مستقبلات الببتيد المعوي الفعال في الأوعية (VIP) ومستقبلات VIP - توضيح الهيكل والوظيفة للتطبيقات العلاجية

المبحث الثالث

تحديد موقع التفاعل المناعي الشبيه بالببتيد المعوي النشط للأوعية الدموية (VIP) في الغدد التناسلية للغدة النخامية الأمامية للجرذان

لقد تبين مؤخرا أن الغدة النخامية الأمامية تحتوي على عدد من الببتيدات النشطة بيولوجيا بخلاف هرمونات الغدة النخامية المتأصلة. أحد هذه الببتيدات هو ببتيد معوي نشط وعائيا (VIP) ، لم يكن من المعروف مكان VIPولذلك أجريت الدراسة الحالية لتحديد نوع الخلايا النخامية التي تحتوي على هذا الببتيد، تم فحص الغدة النخامية الأمامية للفئران البالغة مناعيا كيميائيا باستخدام اثنين من مضادات المصلVIP نجح أحد هذه المضادات في صبغ بعض الخلايا النخامية، كشفت كل من تقنية الصبغ المناعي المزدوج وطريقة المقطع المتقلب عن تفاعل مناعي شبيه بـVIP ، وخاصة في الغدد التناسلية، تم فقد هذا الصبغ المناعي عندما تم امتصاص مضاد VIP مسبقًا باستخدام VIP الاصطناعي أو مع ببتيد تنشيط أدينيل سيكلاز (adenyl cyclase) النخامية(PACAP) ، 68٪ من الجزء 1-28 منه متماثل مع .VIP ومع ذلك، عند اختباره باستخدام مضادPACAP ، لم يتم ملاحظة أي تفاعل مناعي في أنسجة الغدة النخامية الأمامية. تشير هذه

النتائج إلى أن VIP يقع في الغدد التناسلية في الفص الأمامي من الغدة النخامية. تتم مناقشة الأهمية الفسيولوجية لمثل هذا التوطين لـ VIP فيما يتعلق بتنظيم إفراز.PRL.

تم عزل الببتيد المعوي النشط للأوعية الدموية (VIP) لأول مرة من الأمعاء، وبعد ذلك تم العثور على هذا الببتيد في أنسجة أخرى مثل الجهاز العصبي بالإضافة إلى دور هذا الببتيد كناقل عصبي في الدماغ، تشير الأدلة إلى أن VIP يشارك أيضًا في تنظيم إطلاق الهرمونات من الغدة النخامية الأمامية ويدعم هذا الاحتمال حقيقة أن الدم البابي النخامي للفئران يحتوي على تركيز عالٍ من (VIP) لقد ثبت أن VIP يحفز إطلاق البرولاكتين (PRL) من الغدة النخامية الأمامية سواء *في الجسم الحي* ، أو *في المختبر* ؛ إن وجود VIPالمناعي التفاعلي و mRNA الخاص به داخل الغدة النخامية الأمامية نفسها أثار احتمال أن هذا الببتيد ينظم خلايا الغدة النخامية من خلال آلية خارجية أو داخلية. تم الإبلاغ عن وجود تفاعل مناعي VIP في خلايا PRL في الغدة النخامية للجرذان. أجريت الدراسة المناعية الكيميائية الحالية لتحديد التفاعل المناعي لـ VIP في الغدة النخامية الأمامية للفئران. ولأن العديد من الببتيدات تحتوي على تسلسلات أحماض أمينية مماثلة لتلك الموجودة فيVIP ، فقد تم إيلاء اهتمام خاص لخصوصية الصبغ المناعي الكيميائي.

3.1 المواد والطرق

❖ **الحيوانات**

تم استخدام فئران Sprague-Dawley عمرها شهر واحد. تم إيواء الفئران في غرفة مضاءة (يتم تشغيل الأضواء من الساعة السادسة صباحاً الى السادسة مساءاً) ويتم التحكم في درجة حرارتها وتم إعطاؤها طعامًا معمليًا قياسيًا وماءًا حسب الرغبة.

❖ **الأنسجة**

تم التضحية بستة فئران بقطع الرأس. تم تثبيت الغدة النخامية في محلول بوين. تم أيضًا تثبيت جزء من الأمعاء الدقيقة لتأكيد الخصائص المناعية الكيميائية لمضاد VIP المستخدم في هذه الدراسة. بعد التثبيت طوال الليل، تم تجفيف الغدد النخامية في الإيثانول ودفنها في بارابلاست. تم قطع مقاطع متسلسلة من الغدة النخامية عرضيًا بسمك 2 ميكرومتر. من أجل مقارنة توطين الخلايا المنتجة لـ VIP وأنواع أخرى من الخلايا المنتجة للهرمونات، استخدمنا طريقتين: كانت إحداهما تقنية المقطع المقلوب (المرآة) ، وكانت الأخرى هي الصبغ المناعي المزدوج لمقطع واحد. في هذه الدراسة، تم تثبيت زوج من المقاطع المقلوبة أولاً على شرائح وتم أخذ المقطع التالي للصبغ المناعي المزدوج. تم إجراء المقطع بهذه الطريقة على فترات 120 ميكرومتر. في كل فأر تم تحضير 20 زوجًا من أقسام القلاب.

الإجراءات المناعية الكيميائية

وهي تشمل:

1.المصل المضاد الأولي ضد(VIP) .

2.مضاد PACAP الأرنبي (1-38) .

3.طريقة التلوين: كانت بطريقتين

– طريقة معقد البيروكسيديز-مضاد البيروكسيديز.(PAP)

– طريقة معقد ستربتافيدين-بيوتين-بيروكسيديز.(SAB)

4.المحاليل الكيميائية:

– 3٪ H_2O_2 بيروكسيد الهيدروجين

– 10٪ مصل الماعز الطبيعي.

– محلول ملحي فوسفاتي 0.02 مول.

– محلول 3,3 (DAB) diaminobenzidine tetrahydrochloride-'مع 0.001٪ H_2O_2.

5.الأمصال المضادة الأخرى:

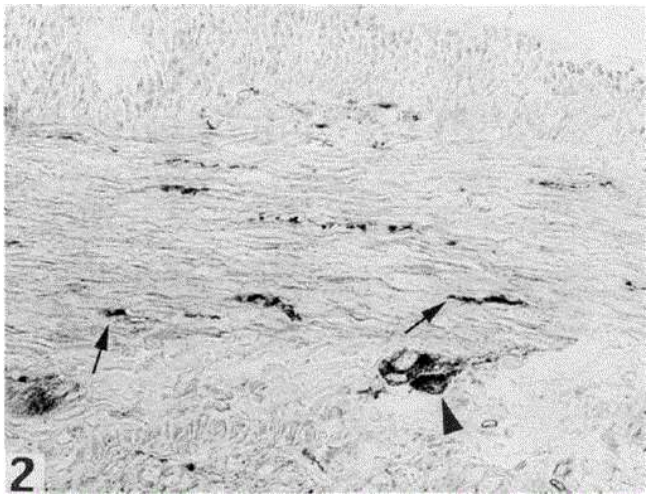
– مضاد PRL للفئران.

- مضاد GH للفئران.
- مضاد LHβ للضأن.
- مضاد ACTH البشري.
- مضاد TSHβ البشري.
- مضاد بروتين S100 البقري

3.2 النتائج

لقد حددنا أولاً ما إذا كان المصل المضاد لـ VIP الذي حصلنا عليه يصبغ هذا الببتيد في الأمعاء الدقيقة. وقد وجد أن المصلين (Ito) و (Biomeda) يصبغان الشبكة العصبية الدقيقة في الضفيرة تحت المخاطية والطبقة العضلية الملساء الدائرية الداخلية، ولكن كما سيتم وصفه أدناه، عندما تم تطبيق هذه المصلات المضادة على أقسام الغدة النخامية، تم الحصول على نتائج مناعية كيميائية مختلفة.

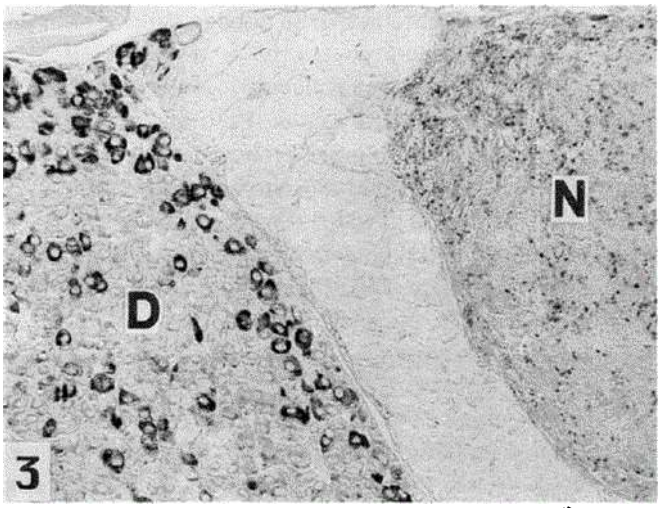
شكل (4) مقطع عرضي لأمعاء الفئران الدقيقة المصبوغة مناعيًا بمضاد .VIP(Ito) تشير الأسهم إلى النهايات العصبية الإيجابية لـ VIP في الطبقة العضلية الدائرية الداخلية. الضفيرة تحت المخاطية مصبوغة أيضًا (رأس السهم). × 400.



شكل (5) المقطع المتتالي للجزء الموضح في الشكل (4) ، ملطخ بمضاد .(Biomeda) VIP كما لوحظت تفاعلية مناعية في النهايات العصبية (الأسهم) والضفيرة تحت المخاطية (رأس السهم). × 400.

3.3 التلوين المناعي باستخدام مضاد(Ito) VIP

وُجِد أن مضاد (Ito) VIP يصبغ العديد من الخلايا المناعية التفاعلية في الغدة النخامية الأمامية الطبيعية للفئران (الشكل 6) كانت خلايا VIP المصبوغة مناعيًا بيضاوية إلى مستديرة الشكل وكانت أكبر حجمًا من الخلايا المناعية السلبية المجاورة. وعلى الرغم من أن هذه الخلايا المحتوية على VIP كانت موزعة في جميع أنحاء الجزء البعيد، إلا أنها كانت مركزة بالقرب من سطح الغدة. كانت خلايا VIP الواقعة في المنطقة الظهرية المحيطة بالتجويف المتبقي (تسمى المنطقة الجنسية) أكثر صبغًا.



شكل(6) جزء من الغدة النخامية للفئران تم صبغه مناعيًا كيميائيًا باستخدام مضاد .(Ito) VIP لاحظ العديد من الخلايا المناعية الدائرية التفاعلية في الجزء البعيد(D) ، وملامح النهايات العصبية في الجزء العصبي.200 × .(N)

كما لوحظت تفاعلية مناعية قوية في الجزء العصبي. ويبدو أن المادة المصبوغة مناعيًا كانت ضمن العمليات التي تشبه المحاور العصبية الإفرازية (الشكل 6) وعندما تم امتصاص مضاد (Ito) VIP مسبقًا باستخدام VIP الاصطناعي، لم يتم ملاحظة أي خلايا مناعية تفاعلية. كما لوحظ فقدان مماثل للصبغ المناعي بعد إضافة(38-1) PACAP ، بشري) كما هو موضح في (الشكل 7) ومع ذلك، عندما تم صبغ أقسام الغدة النخامية بمضاد(38-1) PACAP ، بشري)، لم يتم ملاحظة أي خلايا مناعية تفاعلية. وقد ثبت أن مضاد PACAP هذا يتفاعل بشدة مع نوى الوطاء لدى الفئران .

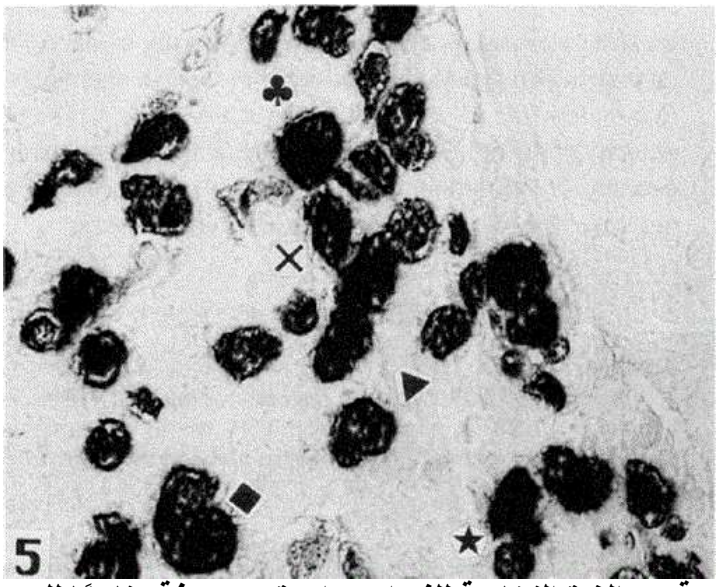
شكل (7) المقطع المجاور للمقطع الموضح في (الشكل 6) ، ملطخ بعد امتصاص مضاد (VIP(lto بتركيز 10^{-6} مولار من ببتيد تنشيط أدينيلات سيكليز الغدة النخامية .(PACAP) لا توجد مادة مناعية تفاعلية. × 200.

3.4 التلوين المناعي باستخدام مضاد(Biomeda) VIP

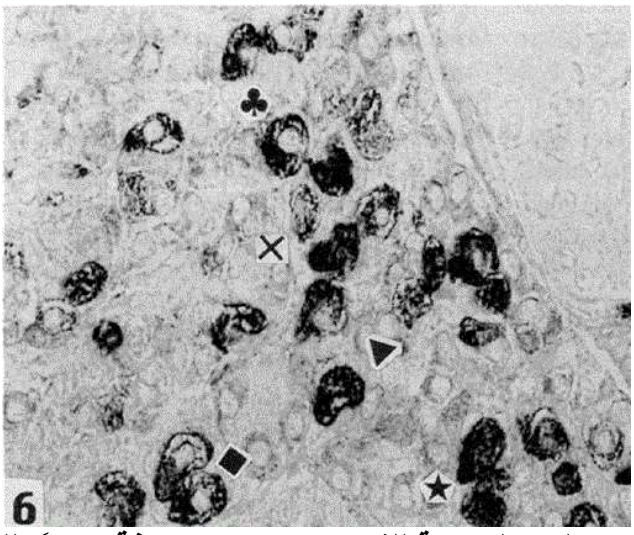
عند صبغ أقسام الغدة النخامية بمادة مضادة لـ(Biomeda) VIP ، شوهدت بعض الخلايا المناعية التفاعلية أحيانًا في الغدة النخامية الأمامية (البيانات غير معروضة). كان عدد هذه الخلايا الإيجابية لـ VIP قليلًا جدًا لدرجة أنه كان من الصعب جدًا تحديد نوع الخلية. لم يتم ملاحظة أي خلايا مناعية تفاعلية في الفصوص الخلفية والمتوسطة.

3.5 نتائج المقاطع المتقلبة والتلوين المناعي المزدوج

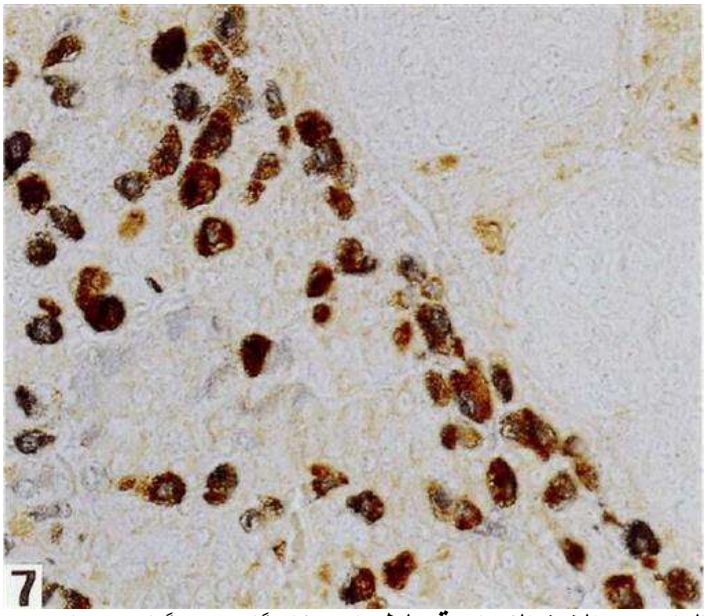
من أجل تحديد نوع الخلية التي تحتوي على VIP في الغدة النخامية، أجرينا طريقة المقطع المقلوب والصبغ المناعي المزدوج باستخدام مضاد .(Ito) VIP يوضح (الشكلان 8 و9) زوجًا من المقاطع المقلوبة للغدة النخامية الملطخة بمصلين مضادين مختلفين. أوضحت مقارنة هذين المقطعين أن معظم خلايا VIPالمناعية التفاعلية تحتوي علىLH ، ولكن ليس كلها. كما تم إثبات التوطين المشترك لـ VIP و LH أيضًا من خلال تقنية الصبغ المناعي المزدوج. كما هو موضح في(الشكل 10) ، تم العثور على الألوان المختلفة لمنتجات التفاعل لـ VIP و LH في وقت واحد في الغدد التناسلية ذات الشكل البيضاوي. من ناحية أخرى، لم يُشاهد مثل هذا التوطين المشترك مع VIP و PRL (الشكل 11) .



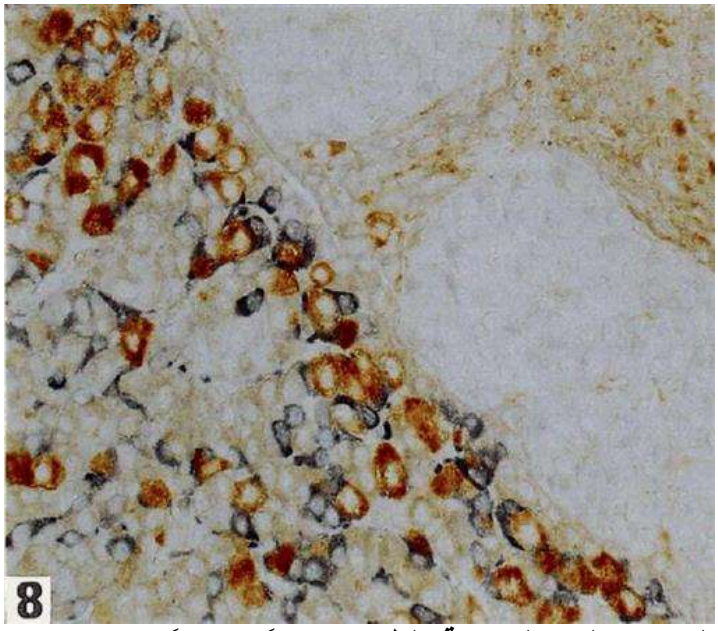
شكل (8) مقاطع مزدوجة من الغدة النخامية للفئران، واحدة مصبوغة مناعيًا للهرمون الملوتن (الشكل 8) والأخرى مصبوغة لـ .VIP (الشكل 9) الأجزاء المقابلة موضحة بنفس الرموز. × 600.



شكل (9) مقاطع مزدوجة من الغدة النخامية للفئران، واحدة مصبوغة مناعيًا للهرمون الملوتن (الشكل 8) والأخرى مصبوغة لـ VIP. (الشكل 9) الأجزاء المقابلة موضحة بنفس الرموز. × 600.



شكل(10) قسمان متتاليان من الغدة النخامية ملطخان مناعيًا مزدوجًا بمضاد (Ito) VIP ومضاد LH (الشكل 10) أو مضاد PRL (الشكل 11) لاحظ أن غالبية الخلايا الموسومة بـ) VIP البنـي) موسومة أيضًا بـ) LH الأرجواني) في (الشكل 10).توزيع خلايا) VIP البنـي) وخلايا PRL)الأرجواني) مستقل كما هو موضح في (الشكل 11)400 × .



شكل(11) قسمان متتاليان من الغدة النخامية ملطخان مناعيًا مزدوجًا بمضاد (Ito) VIP ومضاد LH (الشكل 10) أو مضاد PRL (الشكل 11) لاحظ أن غالبية الخلايا الموسومة بـ) VIP البني) موسومة أيضًا بـ) LH الأرجواني) في (الشكل 10).توزيع خلايا) VIP البني) وخلايا PRL)الأرجواني) مستقل كما هو موضح في (الشكل 11)400 × .

تشير نتائج هذه التجربة إلى أن وجود VIP في الغدة النخامية الأمامية يظل مصدرًا للنقاش بين الباحثين، حيث تباينت التحقيقات السابقة حول موقعه وتوزيعه في الغدة النخامية. في البداية، لم تكن الأدلة المناعية الكيميائية كافية لإثبات وجود VIP في الفص الأمامي للغدة، على الرغم من وجوده في الفص الخلفي.
وقد كشفت النتائج المتقدمة التي استخدمت تقنيات أكثر دقة، مثل PCR، عن وجود mRNA خاص بـ VIP في الغدة النخامية، مما يؤكد الافتراض القائل بأنه يتم إنتاجه هناك. ومع ذلك، لا تزال هناك تناقضات في البيانات حول موقع VIP داخل خلايا الغدة النخامية، حيث لم يتمكن بعض الباحثين من تحديد وجود VIP بوضوح في خلايا الفص الأمامي.
ومع ذلك، النتائج التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة تشير إلى أن مضادات VIP المختلفة التي استخدمت، وخاصة المضاد الذي قدمه إيتو، تفاعلت بشكل أكثر وضوحًا مع خلايا معينة في الغدة النخامية. كما أن التفاعل المناعي لمضاد VIP اختفى عندما تم امتصاصه باستخدام PACAP (1–38)، ما يشير إلى التشابه الكبير بين PACAP و VIP في تركيب الأحماض الأمينية، وبالتالي، من الصعب تحديد أي من الببتيدين يتفاعل مع المضاد، رغم أن الأدلة المتاحة تشير إلى أن VIP هو الذي يتم تلوينه مناعيًا. كما وتشير النتائج إلى أن VIP يلعب دورًا هامًا في تنظيم إفراز هرمون البرولاكتين(PRL) ، حيث تتواجد خلايا VIP في الغدد التناسلية في الفص الأمامي. وتوضح الدراسة أن خلايا VIP المناعية التفاعلية قد تكون مرتبطة بشكل وثيق

الخاتمة

يعد هرمون الببتيد المعوي الفعال Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) هو عامل وسيط هرموني مهم يلعب دورًا رئيسيًا في عدد من الوظائف الحيوية للجسم البشري. يتم إنتاج هذا الهرمون في الجهاز الهضمي ويؤثر على العديد من أجهزة الجسم بما في ذلك الجهاز العصبي والجهاز الهضمي والجهاز الدوري.

يتمتع هرمون VIP بخصائص مثل التحفيز على تمثيل الغذاء وتحريض الإفراج عن الأحماض الدهنية من الخلايا الدهنية، كما يلعب دورًا في تنظيم النوم والاسترخاء، وتحسين عملية الهضم والامتصاص وإزالة السوائل من الأنسجة.

علاوة على ذلك، يتم استخدام هرمون VIP في البحوث الطبية لعلاج العديد من الحالات المرضية، مثل تشنجات القولون العصبي، والتهاب الأمعاء، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والألم العصبي، وأمراض القلب والأوعية الدموية.

على الرغم من أن هرمون VIP يتمتع بفوائد صحية عديدة، إلا أن تناول جرعات زائدة منه قد يؤدي إلى آثار جانبية سلبية، مثل الغثيان والقيء والإسهال. لذلك، يجب استشارة الطبيب قبل تناول أي أدوية تحتوي على هذا الهرمون.

وبشكل عام، فإن هرمون VIP يعتبر عاملاً هرمونيًا مهمًا للغاية في الجسم البشري، حيث يؤثر بشكل كبير على العديد من الوظائف الحيوية. لذلك، يجب على الأفراد الذين يعانون من أي حالة مرضية الاهتمام بمستويات هذا الهرمون ومراقبته بانتظام من قبل الطبيب المختص.

بالإضافة إلى ذلك، يتم تناول هرمون VIP عن طريق الفم أو بالحقن المباشر في الجسم، ويتم تحديد الجرعة وطريقة التناول بواسطة الطبيب المعالج وفقًا لحالة المريض واحتياجاته الصحية.

يجب الانتباه إلى أن الهرمونات هي مركبات كيميائية تؤثر على الوظائف الحيوية للجسم، ولذلك فإن أي تغيرات في مستويات هرمون VIP يمكن أن يؤثر على صحة الفرد ويؤدي إلى مشاكل صحية. لذلك يجب الاهتمام بمتابعة المستويات الهرمونية بواسطة الأطباء والفحوصات الدورية.

وأخيراً، يتعين على الأفراد الذين يعانون من أي حالة صحية مرتبطة بمستويات هرمون VIP الاهتمام بتناول الأدوية والتدابير اللازمة بعناية وفقًا لتوصيات الأطباء المعالجين، والالتزام بنمط حياة صحي ومتوازن، والحفاظ على مستويات هذا الهرمون في الحدود الطبيعية لضمان الصحة والعافية.

النتائج والتوصيات

توصل البحث الى عدد من النتائج والتوصيات والتي تتمثل بالاتي :-

1. هرمون الببتيد المعوي الفعال (VIP) هو هرمون مهم للغاية في الجهاز الهضمي والعصبي، وله دور في تحفيز عملية الهضم وتنظيم عمل الأمعاء والمعدة والبنكرياس والكبد، بالإضافة إلى دوره في نقل الإشارات العصبية.
2. أن اضطرابات مستويات هذا الهرمون يمكن أن تؤثر على الصحة العامة، وتسبب مشاكل مثل اضطرابات الجهاز الهضمي والقولون العصبي واضطرابات النوم والصداع والاكتئاب والقلق.

3.يجب على الأفراد الذين يعانون من أي من هذه الأعراض الاهتمام بمستويات هرمون VIP ومراجعة الأطباء المختصين لتحديد العلاج اللازم.
4.الالتزام بأسلوب حياة صحي وتناول الأطعمة الغنية بالعناصر الغذائية الضرورية للحفاظ على صحة الجهاز الهضمي والعصبي، وبالتالي تعزيز صحة الجسم بشكل عام.

المصادر

1) aid, S. I., & Rosenberg, R. N. (2002). Vasoactive intestinal peptide (VIP): effects on brain function. Annals of the New York Academy of Sciences, 971(1),
2) Arnold Berkowitz, 2019, Principles of Physiology, 4th edition, Advanced Medical Sciences,
3) Battistini, L., Borsellino, G., Sawicki, G., Lassmann, H., & Farges, D. (2003). Vasoactive intestinal peptide (VIP) and inflammation: a master regulator of immune responses. Critical Reviews in Immunology, 23(1-2)
4) D'Amico, M. A., Ghinassi, B., Izzicupo, P., Manfredi, G., Di Baldassarre, A., Paganelli, R., ... & Di Luigi, L. (2016). Vasoactive intestinal peptide (VIP) levels in serum of patients affected by inflammatory bowel disease (IBD). Regulatory peptides
5) Delgado, M., & Ganea, D. (2013). Neuroprotective effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) in neurodegenerative diseases. Neuroscience letters, 552.
6) Delgado, M., & Ganea, D. (2013). Neuroprotective effect of vasoactive intestinal peptide (VIP) in neurodegenerative diseases: potential therapeutic role for VIP in Parkinson's disease. CNS & neurological disorders drug targets, 12(5), doi:10.2174/18715273113129990050
7) Delgado, M., Abad, C., Martinez, C., Leceta, J., & Gomariz, R. P. (1999). Vasoactive intestinal peptide prevents experimental arthritis by downregulating both autoimmune and inflammatory components of the disease. Nature Medicine, 5(12), https://doi.org/10.1038/71045
8) Delgado, M., Pozo, D., Ganea, D., & Gomariz, R. P. (2004). Vasoactive intestinal peptide: a neuropeptide with pleiotropic immune functions. Amino acids, 27(3-4), https://doi.org/10.1007/s00726-004-0123-3
9) Frontiers in Endocrinology, "Vasoactive Intestinal Peptide: A Master Regulator of Energy Balance," September 2018.
10) Goadsby, P. J., Edvinsson, L., & Ekman, R. (1990). Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 28(2).
11) González-Reyes, S., Santillán, L. D., Chavarría, A., Piña-Sánchez, P., & González-Pérez, O. (2016). VIP enhances the therapeutic potential of

neural stem cell-based therapies for neurological disorders. Neuroscience letters.

12) Gopi Krishna T ،Sathish Kumar D ،and Asha S , Peptide Hormones - Production, Purification, and Application , 2019 .

13) Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 14th Edition, John E. Hall, Saunders, 2020

14) Hakoula, L., Louri, A., and others. "Peptide Hormones in the Digestive System and Endocrine Glands: Effects and Mechanisms." Arab World for Scientific Research and Biotechnology 17, no. 3 (2018).

15) International Journal of Molecular Sciences, "Vasoactive Intestinal Peptide in Inflammatory Bowel Diseases: Biological, Diagnostic and Therapeutic Implications," October 2018

16) Journal of Molecular Neuroscience, "Vasoactive Intestinal Peptide and Its Receptors: 30 Years Later," August 2012.

17) Laburthe, M., Couvineau, A., & Tan, V. (2007). Class II G protein-coupled receptors for VIP and PACAP: structure, models of activation and pharmacology. Peptides, 28(9),https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.04.016

18) Müller, T., & Krüger-Genge, A. (2021). Vasoactive Intestinal Peptide (VIP). StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555956/

19) R Handbook of Hormones: Comparative Endocrinology for Basic and Clinical Research, Yoshio Takei, Tatsuya Sakamoto, Kazuyoshi Tsutsui, Springer, 2016

20) Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)." ScienceDirect, Elsevier, 14 Apr.2016,https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/vasoactive-intestinal-peptide.

21) Waschek, J. A. (2018). Vasoactive intestinal peptide in the nervous system: New roles for an old molecule. Journal of endocrinological investigation, 41(10), : https://doi.org/10.1007/s40618-018-0908-8