دراسات نسيجية على تطور نمو كبد الجرذان أثناء الحياة الجنينية

ابتسام مفتاح محمد غيث[1] عبد السلام موسى بوالحاج[1]
سعد محمد سعد الغرباوي[2] عبد الله عبد العزيـــــــز[3]

DOI: https://doi.org/10.54172/mjsc.v18i1.743

الملخـــــص

تم في هذا البحث دراسة تطور نمو كبد الجرذان البيضاء أثناء الحياة الجنينية ، واستخدم عدد 39 جنين جرذ بدءاً من عمر 9 أيام حتى 21 يوم .

بدأ الرتج الكبدي في الظهور في اليوم الحادي عشر من الحياة الجنينية على هيئة انبعاج أنبـوبي أخذ شكل حرف T وامتد داخل ميزودرم الحاجز المستعرض . وقد تكاثرت الخلايا الظهارية المبطنة لهـذا الرتج في الأجزاء الجانبية للشكل T ونمت كبراعم غير منتظمة برزت داخل النسيج الميزودرمـي المكـون للحاجز المستعرض . وعند عمر جنيني 12 يوم بدأت هذه البراعم الخلوية في التشكل والنمو لتكون خلايا المتن الكبدي البدائي التي امتدت في صورة كتل وحبال قصيرة متداخلة لتؤلف شبكة تحصر بينها أحيـازاً دموية . وفي اليوم 13 ازدادت الحبال والكتل الخلوية في الكثافة واستحوذت علـى ميـزودرم الحـاجز المستعرض .

بدأ تمايز أشباه الجيوب الدموية البدائية في أجنة الجرذان عمر 12 يوم على هيئة أحياز دموية غير منتظمة . وعند عمر جنيني 13 يوم ظهرت مبطنة بخلايا بطانية بدائية . وكلما كبر عمر الجـنين كلمـا ازدادت أشباه الجيوب الدموية تمايزاً ووضوحاً .

ظهرت الخلايا المكونة لعناصر الدم عند عمر جنيني 12 يوم . وفي الأجنة عمر 13 يوم ازدادت هذه الخلايا مع تقدم العمر الجنيني حتى نهاية فترة الحمل وملأت أشباه الجيوب الدموية . كما ظهرت أيضاً

[1] قسم علم الحيوان ، كلية الزراعة ، جامعة عمر المختار ، البيضاء – ليبيا ، ص.ب. 919 .
[2] كلية الطب البيطري ، جامعة عمر المختار ، البيضاء – ليبيا ، ص.ب. 919 .
[3] قسم علم الحيوان ، كلية العلوم ، جامعة الإسكندرية .

© للمؤلف (المؤلفون)، يخضع هذا المقال لسياسة الوصول المفتوح ويتم توزيعه بموجب شروط ترخيص إسناد المشاع الإبداعي CC BY-NC 4.0

على هيئة تجمعات خلوية خارج أشباه الجيوب الدموية . ومع تقدم العمر الجنيني أخذت هذه الخلايا في التزايد المستمر حتى نهاية فترة الحمل

وعند وصول عمر الجنين إلى 16 يوم ظهرت الأوردة المركزية كأحياز ضيقة تخترق حبال وكتل متداخلة من الخلايا الكبدية التي لم تنتظم انتظامها المعهود و لم تأخذ شكلها وترتيبها النهائي حتى اليوم الأخير من الحياة الجنينية .

ظهر فصا الكبد الأيمن والأيسر في الأجنة عند عمر 12 يوم . وعند عمر جنيني 16 يوم ظهر الكبد كتركيب كروي يشغل معظم التجويف البطني ومكون من أربعة فصوص . وبعد ذلك ظهرت المناطق البابية عند عمر 20 يوم وكانت محتوية على فرع من الوريد البابي وفرع من الشريان الكبدي ووعاء لمفي وقناة صفراوية .

بدأت المحفظة الكبدية الأولية في التمايز في الأجنة عمر 12 يوم على هيئة تكدس من الخلايا الميزودرمية حول الفصوص الكبدية الناشئة . وعند عمر جنيني 16 يوم ظهرت بداءة المحفظة المصلية مكونة من صف واحد من ظهارة مصلية مسطحة و في اليوم 17 أصبحت هذه الظهارة مرتكزة على محفظة ليفية بدائية (محفظة جليسون) مكونة من شبكة من الألياف الشبكية ، ثم ظهرت بها الألياف الكولاجينية في عمر 20 يوم .

ظهرت الألياف الشبكية في الأجنة عمر 17 يوم في المحفظة وداخل المتن الكبدي ، أما الألياف الكولاجينية فقد بدأت في الظهور في أجنة الجرذان عمر 20 يوم في المحفظة . وبالنسبة للألياف المرنة فهي لم تظهر قبل الولادة إلا في جدر الأوعية الدموية فقط .

المقدمة

يعتبر الكبد من أهم أعضاء الجسم وأكبر الغدد على الإطلاق ، لذا فقد حظي بالكثير من الدراسة والاهتمام منذ وقت بعيد وقد شملت الدراسة جوانب بحثية عديدة . أقدم الدراسات التي أجريت على كبد الجرذان تناولت التغير الشكلي للكبد في عدد محدود من الأجنة وفي مراحل عمريه قليلة (Elias, 1955) . غير أن الدراسات الأخرى تناولت دور الكبد في تخليق عناصر الدم Haemopoiesis وتصنيع بروتينات البلازما في أجنة الثدييات بصفة عامة ، يشمل ذلك أجنة الجرذان (Godlewski *et. al.*, 1997) وأجنة الأرانب (Hertzberg and Orlic, 1981 and Abdalla, 1997) وأجنة الجاموس (Osman *et. al.*, 1985) وأجنة الجمال (Abou-Easa, 1987) وحتى الإنسان (Severn, 1972) .

وتعتبر الجرذان من أفضل الحيوانات لدراسة نمو أجنة الثدييات وتطور أعضائها وذلك لعدة اعتبارات؛ فهي تتمتع بمعدل عال للإخصاب وتنجب عدد كبير في كل حمل ومدة الحمل بها قصيرة . كما أن التشابه في التراكيب النسيجية لكل من الإنسان والجرذان أثناء التطور الجنيني ، خصوصاً في المراحل الأولي للنمو (Godlewski *et. al.*, 1997) جعل من الممكن استخدام الجرذان كنموذج تجريبي لدراسة النمو النسيجي للأعضاء قبل وبعد الولادة . وحيث أن الكبد أحد الأعضاء الهامة التي تتطلب مزيداً من الدراسة والبحث فيما يتعلق بتطور نموه المورفولوجي Morphogenesis وتركيبه النسيجي Histogenesis لذا صممت هذه الدراسة لإضافة المزيد من المعلومات في هذا الخصوص وخاصةً أن المراجع المتاحة والدراسات السابقة تعتبر قليلة وغير كافية .

الهدف من البحث

تحديد العمر الجنيني الذي يبدأ عنده الكبد في التمايز ومن ثم متابعة تطور نموه في الأعمار الجنينية المتتالية .

المواد وطرق البحث

1- حيوانات التجارب

Experimental animals

استخدمت في هذه الدراسة الجرذان البيضاء White albino rats التي تم إحضارها من جمهورية مصر العربية ولم يسبق لها التعرض ولم تعامل بأي مادة كيمائية من قبل . ووضعت في أقفاص بلاستيكية ذات أبعاد (50×30×25) سم (North Kent Plastic Cages Ltd, U. K.) وقد تم إحضار عدد 7 إناث و 3 ذكور . ونقلت إلى المعمل الخاص بتربية الحيوانات بقسم علم الحيوان / كلية العلوم / جامعة عمر المختار .حيث تراوحت درجة الحرارة بين 21- 25°م وتم تغذيتها بعليقه خاصة تم تصنيعها في مصنع الأعلاف وفق مواصفات قياسية من قبل الشركة الوطنية للأعلاف وتم توفير الغذاء والماء لها بصورة حرة وتركت لمدة 4 شهور قبل بدء الدراسة لغرض التأقلم مع الظروف البيئية الجديدة ولكي يتم زيادة أعدادها وتكاثرها .

2- إعداد الحيوانات وتحديد أعمارها

Preparation of animals and determination of ages

استخدمت في هذه الدراسة 40 أنثى ناضجة من الجرذان البيضاء و 10 من الذكور وكان وزنها في بداية الدراسة يتراوح بين 190- 210 جم ، وذلك لغرض الحصول على أجنة محددة الأعمار بدقة من خلال الخطوات الآتية :

- تم عزل الذكور عن الإناث لفترة طويلة .
- تم فحص الإناث وذلك بعمل مسحات مهبلية بشكل يومي لفحص دورة الشبق Estrous cycle بها (Cohen, 1966) .

- تم وضع كل أنثى في مرحلة الشبق مع ذكر بالغ طوال الليل .
- تم عمل مسحات مهبلية في صباح اليوم التالي ، فإذا وجد بها حيوانات منوية Sperms يعتبر هذا اليوم صفراً بالنسبة لعمر الأجنة . (Manson *et. al.*, 1982) ، (Hodgson and Levi, 1997) ، (الحميدي وآخرون ، 1998) و (عبد السميع ، 2004) .

بعد تحديد عمر الجنين وضعت الأنثى بعد ذبحها على ورقة ترشيح وفتح التجويف البطني بمحاذاة المستوى الوسطاني ثم فتح الرحم ونزعت الأجنة بعد قطع الحبل السري لكل جنين . تم الحصول على 39 جنيناً بدءاً من 9 أيام حتى 21 يوم قبل الولادة ، وتم تسجيل أعمار الأجنة عددها .

3- الفحص النسيجي

Histological examination

بعد الحصول على العينات تم وضعها فوراً في المثبتات النسيجية الآتية :

10% فورمالين Formalin ، محلول بوان Bouin's fluid ، محلول زنكر Zenker's fluid ، ومحلول سوزا Susa fluid . حيث وضعت الأجنة التي تتراوح أعمارها بين 9 إلى 15 يوم كاملة في المثبت بينما وضع النصف الخلفي للأجنة من عمر 16 حتى عمر 21 يوم في المثبت .

بعد تثبيت العينات تم التمرير في المحاليل الكحولية التصاعدية ثم الترويق و التشفيف بالزايلين Zylene . ثم طمرت العينات في شمع البرافين المنصهر Paraffin wax درجة انصهاره 58 °م وصبت في قوالب الشمع ، ثم تقطيعها بجهاز التقطيع الشمعي Microtom (Leica-Rm- 2125) إلى شرائح رقيقة بسمك 5 ميكرون . وتم تقطيع عينات الأجنة إلى مقاطع متتالية Serial sections .

وصبغت الشرائح بالصبغات النسيجية الآتية

1- صبغة الهيماتوكسلين والإيوسين Harries haematoxylin and eosin (H&E) وذلك لغرض الدراسة العامة .
2- صبغة كروسمون ثلاثي الكروم Crossmon`s trichrome stain وذلك لإظهار الألياف الكولاجينية باللون الأخضر والألياف العضلية الملساء باللون الأحمر .
3- طريقة جوموري للألياف الشبكية Gomori's reticuline method (GRM) وذلك لإظهار الألياف الشبكية باللون الأسود .
4- صبغة الدهايد فوكسين للألياف المرنة Aldehyde fuchsin stain for elastic fibers حيث تأخذ الألياف المرنة اللون البنفسجي .

وقد تم حفظ وتمرير العينات وصبغها بالصبغات النسيجية المشار إليها استناداً إلى (Crossmon, 1937) و(Bancroft and Gamble, 2002) .

تم تصوير الشرائح النسيجية المصبوغة بواسطة المجهر الضوئي المصنع من قبل شركة Olympus والمزود بآلة تصور نوع Olympus (CAMEDIA C-7070) .

النتائج والمناقشة

بدأ ظهور الرتج الكبدي Hepatic diverticulum في أجنة الجرذان في اليوم الحادي عشر من الحياة الجنينية على هيئة انبعاج أنبوبي أخذاً شكل حرف T ، وأمتد داخل النسيج الميزودرمي Mesenchymal tissue المكون للحاجز المستعرض Septum transversum الذي يفصله عن بداءة القلب المتنامي Developing heart (شكل 1) . وبدا هذا الرتج كتركيب مجوف مبطن بظهارة مطبقة تتكون من 2–3 صفوف من خلايا عمودية ذات أنوية بيضاوية وأخرى مكعبة مطبقة ذات أنوية مستديرة . وظهرت هذه الخلايا متزاحمة ، غير واضحة الحدود وتحتوي على سيتوبلازم حامضي الاصطباغ . وتكون الحاجز المستعرض من كتلة من خلايا ميزودرمية (جذعية) غير متمايزة Undifferentiated mesenchymal (stem) cells والتي أظهرت نشاط انقسامي خيطي Mitosis وتخللها أحيازاً فارغة Empty spaces محاطة بصفين أو ثلاثة صفوف من الخلايا الميزودرمية، وهي خلايا غير منتظمة الشكل ذات زوائد سيتوبلازمية رقيقة وتحتوي على أنوية بيضاوية أو متطاولة داكنة الاصطباغ . وكانت تجمعات هذه الخلايا كثيرة وكونت طبقة سميكة على جانبي الرتج الكبدي ، ولكنها كانت قليلة وتألف طبقة رقيقة بين الرتج الكبدي و بداءة القلب (شكل 2) . تكاثرت الخلايا الظهارية المبطنة للرتج الكبدي في الأجزاء الجانبية لهذا الشكل T ونمت داخل ميزودرم الحاجز المستعرض كبراعم غير منتظمة وظهرت بها العديد من الانقسامات الخيطية (شكل 3) .

وعند عمر 12 يوم من الحياة الجنينية بدأ البرعم الخلوي الممتد من الرتج الكبدي في التشكل والنمو ليكون خلايا المتن الكبدي التي برزت في صورة حبال قصيرة مصمتة ومتداخلة لتؤلف شبكة مفككة تحصر داخلها أحياز دموية Blood spaces تحتوي على الخلايا المكونة لعناصر الدم وكريات دموية حمراء ذات أنوية وأصبح النسيج الميزودرمي المكون للحاجز المستعرض والذي تم غزوه بخلايا المتن الكبدي مقتصراً على أحياز دموية Blood spaces غير منتظمة (شكل 4) . نشأ شق عميق Deep fissure داخل هذه الشبكة الخلوية وأدى امتداده داخلها إلى فصل المتن الكبدي البدائي Primitive liver parenchyma إلى فصين؛ ثم

بدأت الفصوص الكبدية في التمايز وظهر فصا الكبد الأيمن والأيسر . تمثل هذه الأحياز أشباه الجيوب الدموية البدائية Primitive blood sinusoids التي تمايزت بداخلها بعض الخلايا الميزودرمية إلى خلايا دموية ذات أنوية هي الخلايا المولدة . وتكدست باقي خلايا ميزودرم الحاجز المستعرض حول الفصوص الكبدية الناشئة لتكوين بداءة المحفظة الكبدية Hepatic capsule وكذلك ازدادت تكدساً لتكوين الحجاب الحاجز المستقبلي Future diaphragm الذي امتد بين الكبد والقلب . ظهر السطح الجداري للكبد المتنامي محدباً ومجاوراً لجدار البطن . أما سطحه الحشوي فكان مقعراً ومواجهاً للمعي الأمامي Foregut . وامتد الكبد ليقع أمام الحبل السري Umbilical cord مجاوراً للأوعية الدموية السرية و المحية الممتدة داخل الحبل السري (شكل 5) .

وفي اليوم الثالث عشر من الحياة الجنينية ازدادت الحبال والكتل الخلوية في السمك والكثافة واستحوذت على ميزودرم الحاجز المستعرض ، كما ازدادت أيضاً أماكن تخليق عناصر الدم . وأصبحت الأحياز الدموية عديدة ومنتشرة بين الحبال والكتل الخلوية . تمثل هذه الأحياز أشباه الجيوب الدموية البدائية Primitive sinusoids التي تمتلك تجويف واسع وتظهر كبيرة ومتطاولة وغير منتظمة وتحتوي بداخلها على الخلايا المولدة لعناصر الدم Haemopoietic cells (شكل 6) .

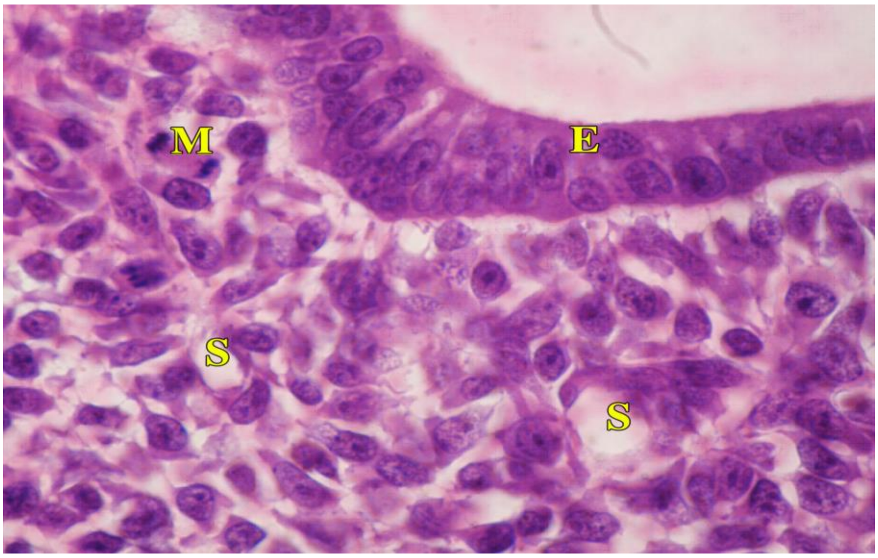
وقد تمايزت بعض الخلايا الميزودرمية المكونة للحاجز المستعرض لتكون بداءة الخلايا البطانية المبطنة لأشباه Primordial of endothelial cells الجيوب الدموية . وكانت هذه الخلايا البطانية حرشفية بسيطة ذات أنوية بيضاوية أو مسطحة . في نفس العمر الجنيني ملأت الخلايا المكونة لعناصر الدم أشباه الجيوب الدموية، كما ظهر بعضها في تجمعات بين الحبال الخلوية . وبدت هذه الخلايا أكثر غمقاً وكثافةً من خلايا المتن الكبدي المحيطة بها ، وظهرت مستديرة أو بيضاوية أو غير منتظمة الشكل وتحتوي على أنوية مستديرة كبيرة نسبياً وغير متمركزة Eccentric nuclei . كما ظهرت أرومة الخلايا العملاقة ضخمة النواة (النواءات) Megakaryoblast داخل أشباه الجيوب الدموية وبالقرب منها . وكانت هذه الخلايا محتوية على نواة واحدة كبيرة تملأ معظم الخلية وتحاط بحافة رقيقة من السيتوبلازم الحامضي الاصطباغ (شكل 7) . وقد أمكن مشاهدة بعض صور الانقسام الخيطي Mitotic figures في العناصر الخلوية ، كما ظهرت خلايا ذات نواتين Binucleated cells (شكل 8) .

عند وصول العمر الجنيني إلى 16 يوم ازداد الكبد زيادة ملحوظة في الحجم حيث أصبح يشغل معظم التجويف البطني . وظهر الكبد كتركيب كروي منقسم إلى أربعة فصوص بواسطة شقوق عميقة ، يمتد ويتفرع داخلها الأوعية

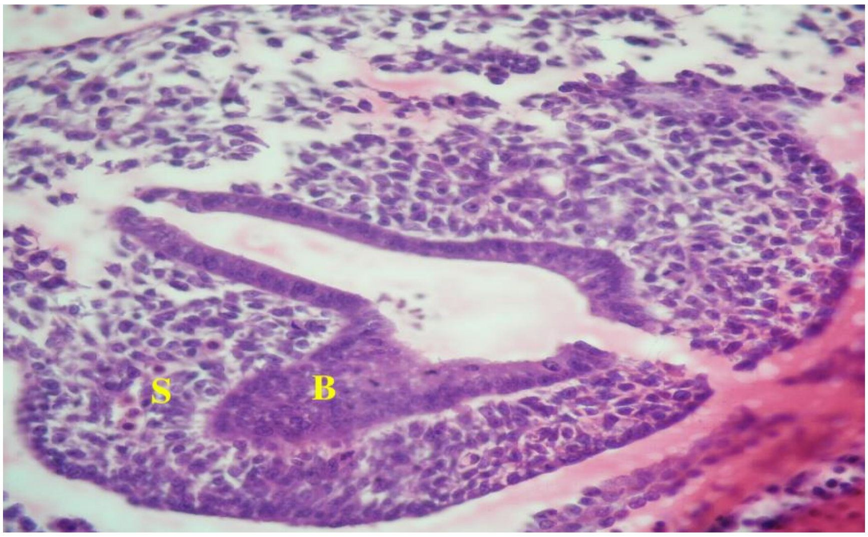
الدموية واللمفية التي تدخل إلى الكبد أو تخرج منه . كما ظهرت الأوردة المركزية Central veins كأحياز ضيقة تخترق حبال وكتل متداخلة من الخلايا الكبدية المتنامية Developing hepatocytes (شكل 9) . وعند نفس العمر الجنيني استمرت الخلايا المكونة لعناصر الدم في التطور والنمو حيث ازدادت الخلايا العملاقة ضخمة النواة (النواءات) في الحجم ، كما بدأت بعض الكريات الدموية الحمراء المتنامية في فقد أنويتها وظهرت خالية من النواة . كما أخذت بعض الخلايا الميزودرمية المكونة للحاجز المستعرض في التمايز إلى خلايا ظهارية مصلية Mesothelial cells والتي قامت بدورها بتغطية سطح الكبد المتنامي لتكون صف واحد من خلايا مسطحة ذات أنوية مسطحة أو بيضاوية (شكل 10) لتشكل بداءة الغشاء المصلي (المحفظة المصلية) Capsula serosa التي ظهر تحتها شبكة رقيقة من الألياف الشبكية عند عمر 17 يوم ، والتي تمثل المحفظة الليفية البدائية التي تعرف بمحفظة جليسون Capsula fibrosa of Glisson . وقد لوحظ أيضاً ظهور ألياف شبكية رقيقة Reticular fibers داخل المتن الكبدي Hepatic parenchyma لتكون النسيج الضام الدعامي داخل الفصوص الناشئة مدعمة كلاً من الخلايا الكبدية وأشباه الجيوب الدموية (شكل 11) .

وفي أجنة الجرذان التي بلغ عمرها 20 يوم ، ظهرت القناة الصفراوية (المرارية) بين الكبد والاثنى عشر Duodenum (شكل 12) ، وكانت هذه القناة مبطنة بظهارة عمودية بسيطة ومدعمة بألياف كولاجينية Collagen fibers وتفتح مع القناة البنكرياسية الرئيسية في الاثنى عشر . وفي نفس العمر ظهرت ألياف كولاجينية رقيقة جداً في المحفظة الكبدية لأول مرة (شكل 12) كما ازدادت كمية الألياف الشبكية في السمك عند سرة الكبد (النقير) Hilus لتغلف الأوعية الدموية واللمفية والأعصاب والقنوات الصفراوية التي تدخل إلى الكبد أو تخرج منه (شكل 13) . كما أصبحت كمية هذه الألياف الشبكية وفيرة عند أركان الفصيصات الكبدية المتنامية لتكون المناطق (الباحات) البابية Portal areas التي ظهرت غير منتظمة الشكل وكانت محتوية على فرع من الوريد البابي Portal vein وفرع من الشريان الكبدي Hepatic artery وقناة صفراوية(شكل 14) . كما ازداد أيضاً تكثف الألياف الشبكية حول الأوردة المركزية (شكل 15) . وفي نفس العمر أستمر الكبد في الزيادة في الحجم لكن الحبال الكبدية لم تنتظم انتظامها المعهود ولم تأخذ شكلها وترتيبها النهائي بعد، في حين أن الألياف المرنة لم تظهر إلا في جدر الأوعية الدموية في جميع الأعمار الجنينية التي تم دراستها .

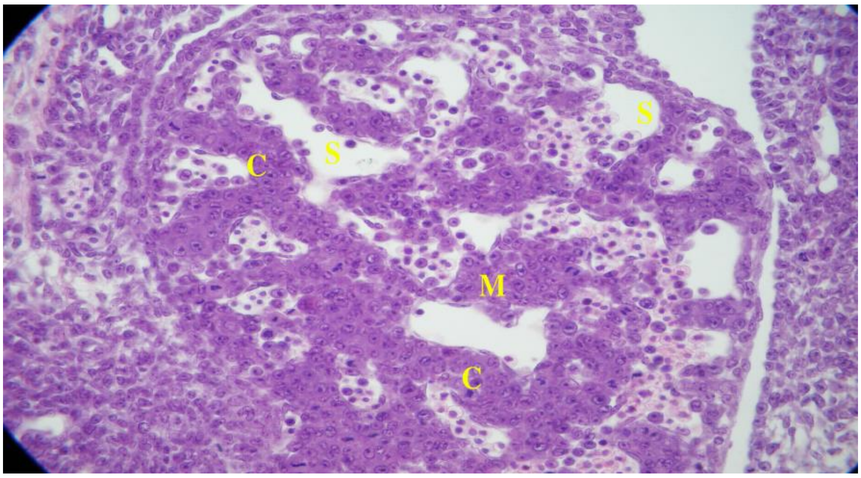
شكل 1 قطاع في جنين جرذ عمره 11 يوماً يظهر امتداد الرتج الكبدي (D) داخل ميزودرم الحاجز المستعرض (S) الذي يكون أقل سمكاً بين الرتج الكبدي وبداءة القلب (H) صيغة (H & E) × 100



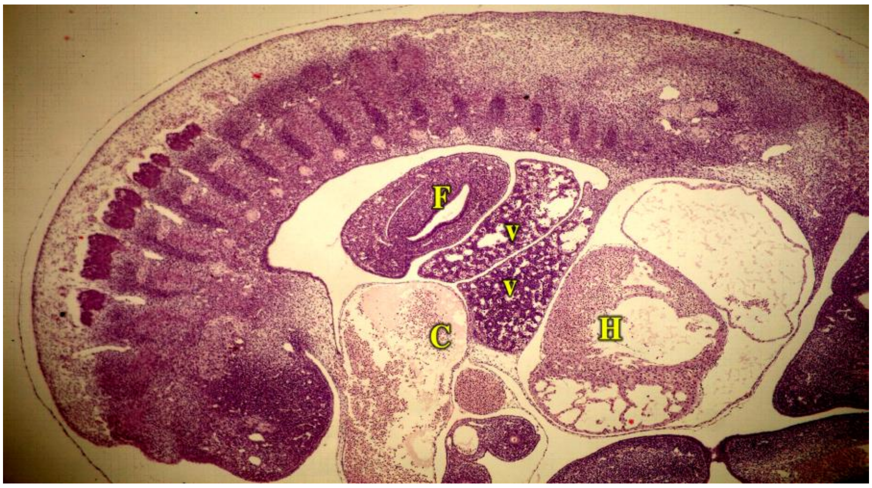
شكل 2 قطاع في جنين جرذ عمره 11 يوم يبين الظهارة المطبقة (E) المبطنة للرتج الكبدي . لاحظ الانقسام الخيطي (M) للخلايا الميزودرمية المكونة للحاجز المستعرض والتي يتخللها أحياز (S) خاوية صبغة (H & E) X 1000



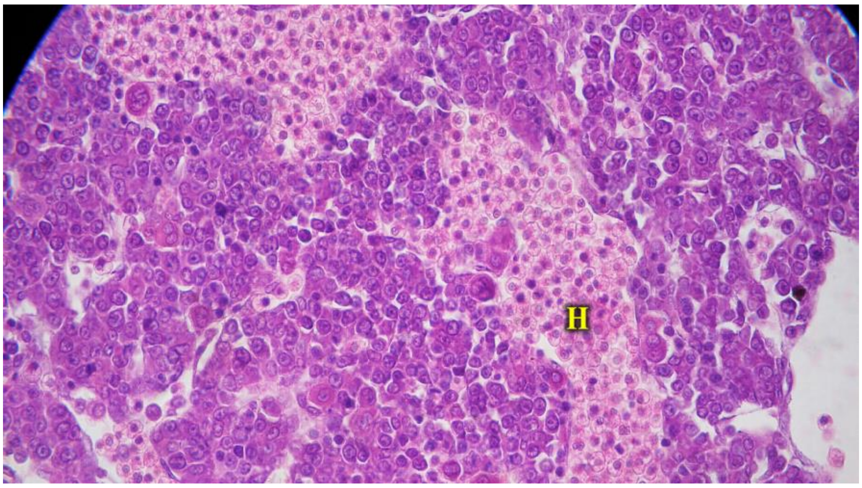
شكل 3 قطاع في جنين جرذ عمره 11 يوم يوضح تكاثر الخلايا الظهارية المبطنة للرتج الكبدي وبروزهـــا كـــبراعم (B) داخل ميزودرم الحاجز المستعرض (S) . صبغة (H & E) 400 X



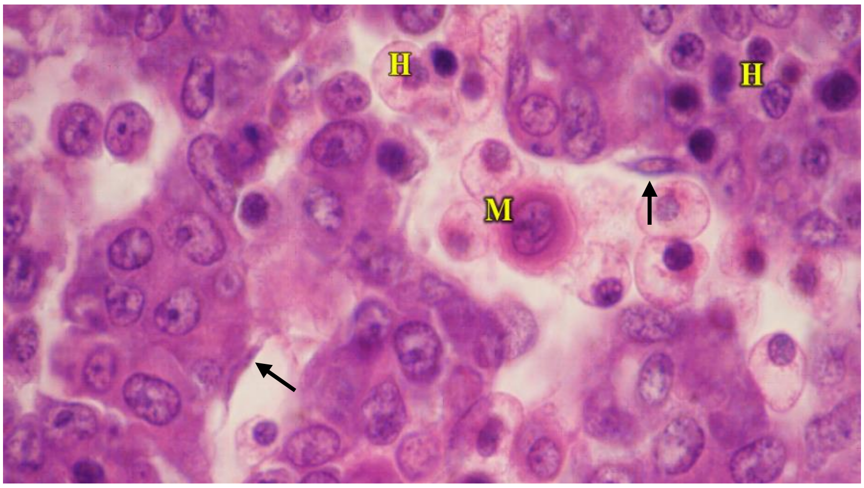
شكل 4 قطاع في كبد جنين جرذ عمره 12 يوم يوضح امتداد خلايا المتن الكبدي في صورة كتل (M) وحبال قصـــيرة (C) تحيط باحياز دموية (S) محتوية على خلايا دموية ذات أنوية. لاحظ تكدس الخلايا الميزودرمية حول الفص الكبدي الناشئ لتكوين بداءة المحفظة . صبغة (H & E) 400 X



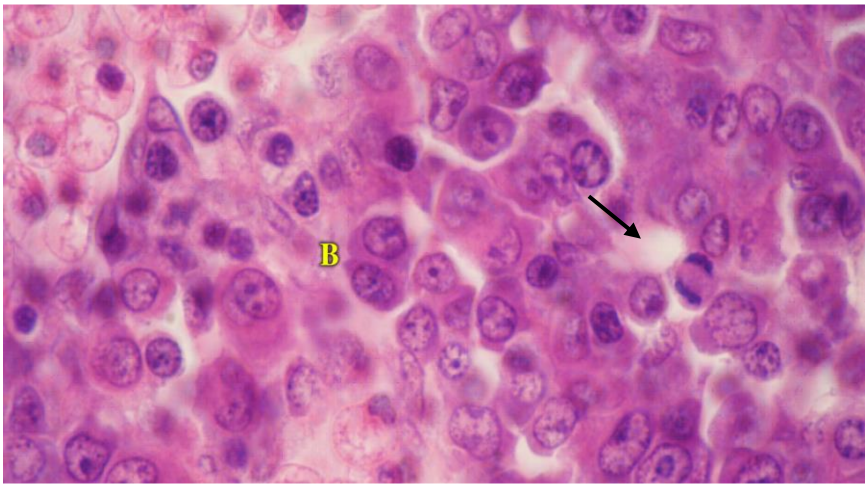
شكل 5 قطاع في جنين جرذ عمره 12 يوم يوضح ظهور شق عميق(Arrow) بين فصي الكبد الأيمن والأيسر (v). لاحظ المعي الأمامي (F) ، الحبل السري (C) ، بداءة القلب (H) والحجاب الحاجز المستقبلي (Arrow head) صبغة (H & E) X 40



شكل 6 قطاع في كبد جنين جرذ عمره 13 يوم يبين ازدياد الأحياز الدموية في الحجم وامتلائها بالخلايا المكونة لعناصر الدم (H) صبغة (H & E) X 400

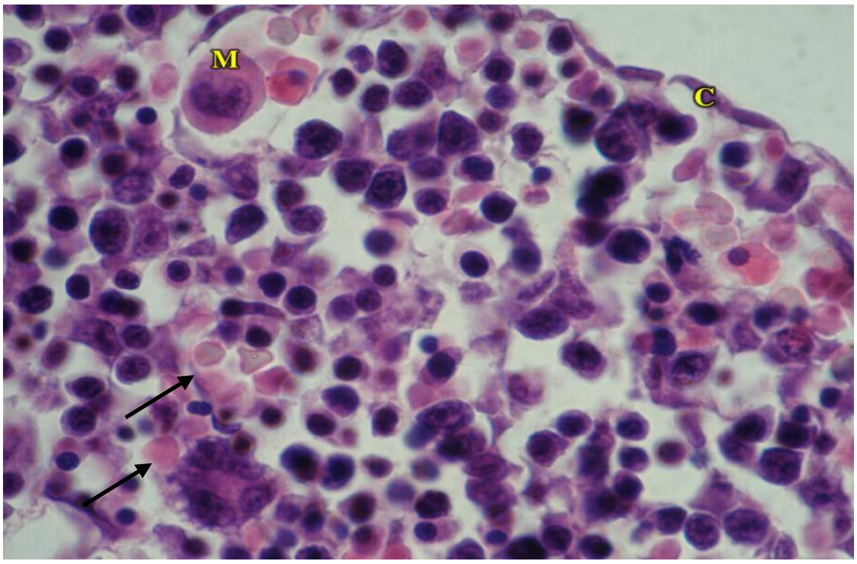


شكل 7 قطاع في كبد جنين جرذ عمره 13 يوم يظهر بداءة الخلايا البطانية لأشباه الجيوب الدموية (Arrow) لاحظ الخلايا العملاقة ضخمة النواة (M) والخلايا المكونة لعناصر الدم (H) داخل أشباه الجيوب الدموية صبغة 1000 X (H & E)

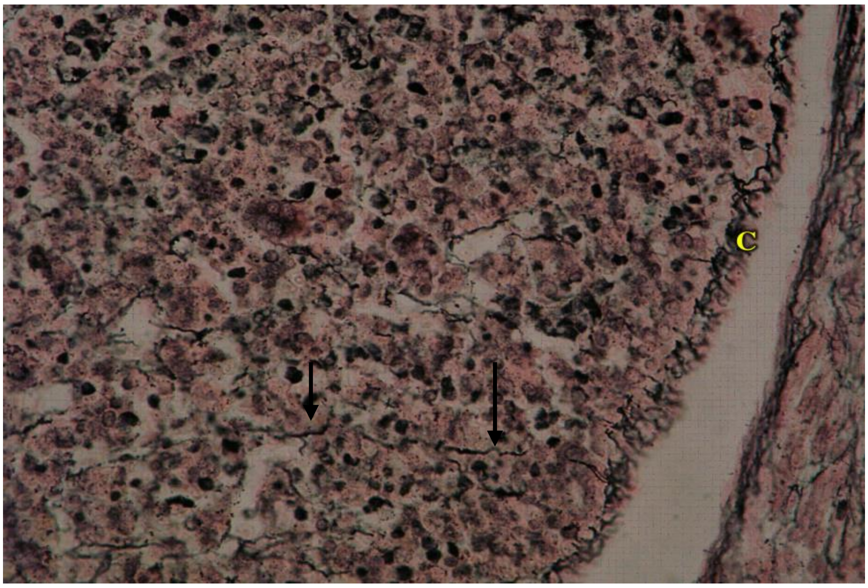


شكل 8 قطاع في كبد جنين جرذ عمره 13 يوم يوضح الانقسام الخيطي (Arrow) والخلايا ذات النواتين (B) . صبغة 1000 X (H & E)

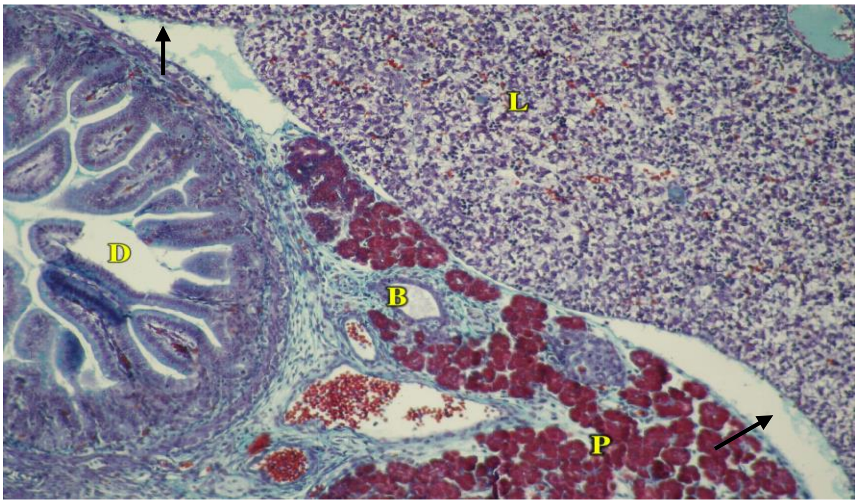
شكل 9 قطاع في جنين جرذ عمره 16 يوم يبين انقسام الكبد المتنامي إلى أربعة فصوص تملأ معظم التجويف البطني . لاحظ ظهور الأوردة المركزية (Arrows) . صبغة (H & E) 40 X



شكل 10 قطاع في كبد جنين جرذ عمره 16 يوم يوضح بداءة المحفظة الكبدية (C) . لاحظ الخلايا العملاقة ضخمة النواة (M) والكريات الدموية الحمراء عديمة النواة (Arrows) . صبغة (H & E) 1000 X

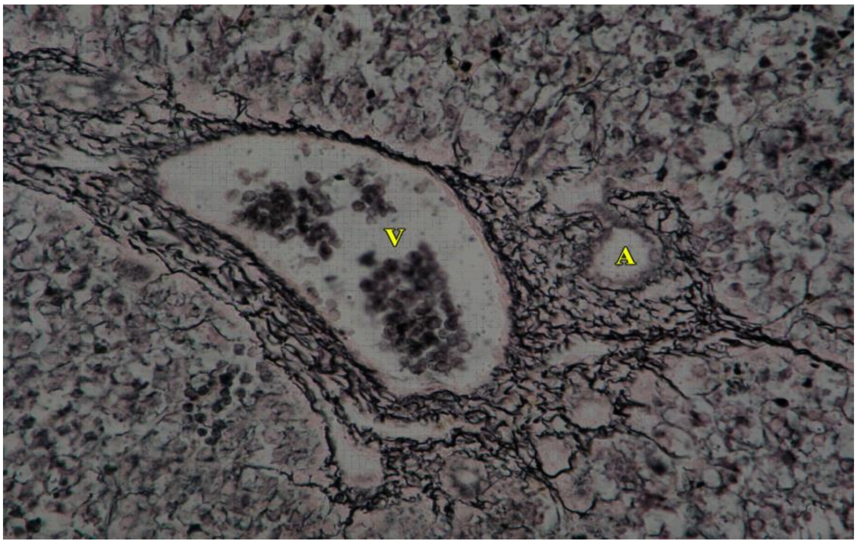


شكل 11 قطاع في كبد جنين جرذ عمره 17 يوم يوضح بداية ظهور الألياف الشبكية في المحفظة (C) . وداخل المتن الكبدي (Arrows) . صبغة (GRM) 400 X

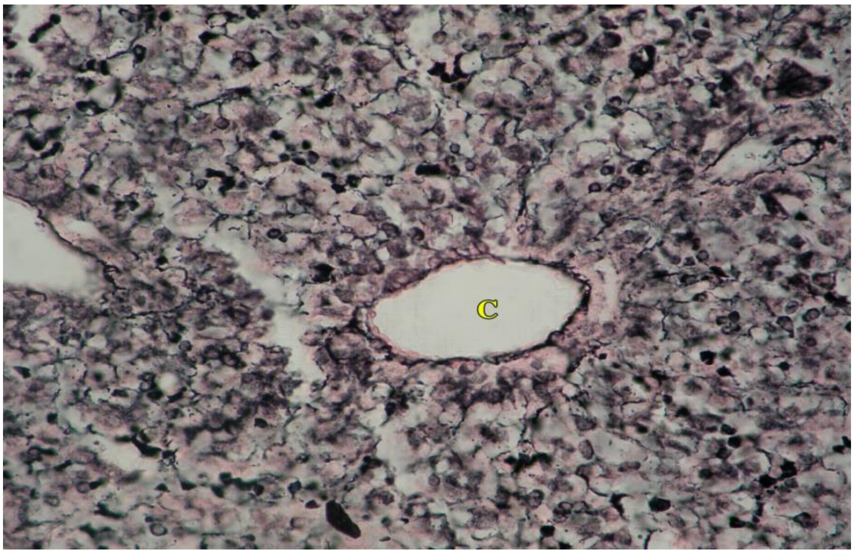


شكل 12 قطاع في جنين جرذ عمره 20 يوم يظهر القناة الصفراوية (B) بين الكبد (L) والاثني عشر (D) والبنكرياس (P) وبدء ظهور ألياف كولاجينية رقيقة جداً في المحفظة الكبدية (Arrows) . صبغة (Crosson trichrome) 200 X

شكل 13 قطاع في كبد جنين جرذ عمره 20 يوم يبين ازدياد كمية الألياف الشبكية عند سرة الكبد (H) . صبغة 100 X (GRM)



شكل 14 قطاع في كبد جنين جرذ عمره 20 يوم يوضح المنطقة البابية. فرع الوريد البابي (V) ، فرع الشريان الكبـــدي (A) والقناة الصفراوية (arrow) . صبغة (GRM) 400 X



شكل 15 قطاع في كبد جنين جرذ عمره 20 يوم يوضح تكثف الألياف الشبكية حول الوريد المركزي (C) . صبغة (GRM) X 400

أثبتت الدراسة الحالية أن بداية تطور الكبد بدأت في أجنة الجرذان في اليوم الحادي عشر من الحياة الجنينية؛ حيث ظهر الرتج الكبدي على هيئة انبعاج أنبوبي أخذاً شكل حرف T . كما كان هذا الرتج ممتداً داخل النسيج الميزودرمي المكون للحاجز المستعرض الذي يفصله عن بداءة القلب . وتتفق هذه النتائج مع Godlewski *et. al.* (1992) الذين وجدوا أن الرتج الكبدي بدأ في الظهور في أجنة الجرذان عند عمر 11 يوم ولكنهم لاحظوا أن هذا الرتج أخذ شكل حرف T عند وصول العمر الجنيني إلى 12 يوم . وفي نفس السياق ذكر جنيد (1998) أن الكبد يبدأ في الظهور عند الفقاريات العليا على هيئة برعم في الجهة البطنية للمعي الأمامي في منطقة البواب المعوي الأمامي Anterior intestinal portal ويسمى هذا البرعم بالرتج الكبدي Hepatic diverticulum . ينمو هذا البرعم بطنياً ويشق طبقة الميزودرم الحشوي Splanchnic mesoderm التي يتألف من معظمها الحجاب الحاجز و الذي يعرف في تلك المرحلة باسم الحاجز المستعرض Septum transversum .

بدأ الرتج الكبدي في الظهور في أجنة الجرذان عند عمر 11 يوم كتركيب مجوف مبطن بظهارة مطبقة تتكون من 2–3 صفوف من خلايا عمودية وأخرى مكعبة . وقد وجد Godlewski *et. al.* (1992) في أجنة الجرذان عمر 12 يوم أن

الرتج الكبدي ظهر كتركيب مجوف وأن الخلايا المبطنة لجداره ظهرت بصورة سميكة؛ تتكون من 4–6 صفوف من خلايا عمودية ذات أنوية قاعدية . وقد أضاف جنيد (1998) أن الرتج الكبدي ينقسم إلى قسمين مختلفين في الحجم : القسم الأمامي (الرأسي) و هو القسم الأكبر حجماً، ويشكل بداءة الكبد التي تتطور إلى نسيج كبدي و قنوات صفراوية . أما القسم الخلفي (الذيلي) وهو قسم صغير الحجم، يسمى البرعم الحوصلي Cystic bud وتتشكل منه الحوصلة الصفراوية Gall Bladder (المرارة) و القناة المرارية . بينما أثبتت هذه الدراسة أن البرعم الحوصلي يغيب تماماً عن كبد الجرذان وهذا ما أكده أيضاً (Hebel and Stromberg, 1986) و (Godlewski *et. al.*, 1992) .

وبالاتفاق مع ما توصل إليه الباحثون Godlewski *et. al.* (1992) فإن الخلايا الظهارية المبطنة للرتج الكبدي تتكاثر في الأجزاء الجانبية للشكل T وتنمو داخل ميزودرم الحاجز المستعرض كبراعم غير منتظمة . وعند العمر الجنيني 12 يوم تبدأ هذه البراعم الخلوية في التشكل والنمو لتكون خلايا المتن الكبدي التي تمتد في صورة كتل وحبال قصيرة مصمتة ومتداخلة لتألف شبكة مفككة تحصر بينها أحياز دموية . وفي اليوم 13 تزداد الحبال والكتل الخلوية في السمك والكثافة وتستحوذ على ميزودرم الحاجز المستعرض . وقد وجد Abou-Easa (1987) أن خلايا المتن الكبدي تنمو و تتكاثر من جدار الطرف الرأسي للرتج الكبدي حيث تكون كتل صغيرة غير منتظمة من حبال متفرعة . وهذه النتيجة اتفق عليها كل من (Patten, 1948) في كبد الخنزير و(Severn, 1972) ، (El-Morsy *et. al.*, 1979)و(Carlson, 1981) في كبد الإنسان .

حتى اليوم الأخير من الحياة داخل رحمية لم تنتظم الحبال الكبدية انتظامها المعهود و لم تأخذ شكلها وترتيبها النهائي بعد . في أجنة الأرانب وجد Abdalla (1997) أن الخلايا الكبدية أثناء الفترة الأخيرة من الحياة الجنينية لا تزال مرتبة بشكل غير منتظم و لم تتكون الحبال الكبدية بعد . وعلى النقيض من ذلك فقد وجد El-Morsy *et. al.*(1979) في الإنسان وAbou-Easa (1987) في الجمال وكذلك Moustafa and Ahmed (1995) في الكلاب أن الحبال الكبدية يكتمل انتظامها حول الأوردة المركزية وتأخذ المظهر الشعاعي أثناء الحياة الجنينية . ونرى أن عدم اكتمال انتظام الحبال الكبدية في أجنة الجرذان والفئران والأرانب و اكتمال انتظامها في أجنة الإنسان والكلاب والجمال؛ ربما يعزى إلى قصر مدة الحمل في الجرذان والفئران والأرانب مقارنةً بالإنسان والكلاب والجمال .

بدأت فصوص الكبد في الظهور في أجنة الجرذان عند عمر 12 يوم ؛ حيث نشأ شق داخل

المتن الكبدي البدائي وأدى امتداده وتعمقه داخل النسيج الكبدي إلى ظهور فصي الكبد الأيمن والأيسر . وعند الوصول إلى العمر الجنيني 16 يوم ازداد الكبد زيادة ملحوظة في الحجم وأصبح يشغل معظم التجويف البطني وظهر كتركيب كروي متكون من أربعة فصوص . وقد أقر Arey (1965) وجنيد (1998) بأن القسم الأمامي للرتج الكبدي ينقسم إلى عدة أجزاء يتناسب عددها مع عدد الفصوص الكبدية المزمع تكوينها والتي يختلف عددها حسب نوع الحيوان . وأعزى Godlewski *et. al.* (1992) ظهور فصي الكبد الأيمن والأيسر ، في اليوم 12 في أجنة الجرذان ، إلى نمو الحبال الخلوية بشكل نشط باتجاه الظهر . كما أضاف نفس الباحثين أن الكتلة الكبدية عند العمر الجنيني 13 يوم تظهر كتركيب كروي منقسم إلى أربعة فصوص .

بدأت المحفظة الكبدية الأولية في التمايز في أجنة الجرذان عند عمر 12 يوم وذلك نتيجة لتكدس بعض الخلايا الميزودرمية المكونة للحاجز المستعرض حول الفصوص الكبدية الناشئة . وعند وصول الأجنة إلى عمر 16 يوم تمايزت هذه الخلايا الميزودرمية إلى خلايا ظهارية مصلية والتي قامت بدورها بتغطية سطح الكبد المتنامي على هيئة صف واحد من خلايا مسطحة لتشكل بداءة الغشاء المصلي (المحفظة المصلية) . كما بدأت بعض الخلايا الميزودرمية المتكدسة أسفل هذه المحفظة المصلية في التمايز إلى أرومات ليفية Fibroblast والتي بدأت في إنتاج ألياف النسيج الضام حيث ظهرت الألياف الشبكية عند عمر جنيني 17 يوم لتكون بداءة المحفظة الكبدية الليفية (محفظة جليسون) . ثم ظهرت الألياف الكولاجينية بهذه المحفظة في الأجنة عمر 20 يوم . وفي نفس السياق ذكر Lu *et . al.,* (1988) أن الحاجز المستعرض الناشئ من الخلايا الميزودرمية المتكاثرة يكون المحفظة الكبدية في أجنة الجرذان عند عمر 12 يوم . كما أضاف Godlewski *et. al.,* (1992) أن الحاجز المستعرض ينمو جانبياً عن طريق الانقسام الخلوي وتتزاحم خلاياه . وباستمرار النمو يصبح ميزودرم الحاجز المستعرض رفيعاً وتنشأ منه المحفظة الكبدية في أجنة الجرذان عند عمر 13 يوم . وبين Abou-Easa (1987) أن محفظة جليسون تظهر في جنين الجمل الذي يصل طوله 9.5 سم وتتكون هذه المحفظة من ألياف شبكية وكولاجينية ومرنة .

بدأ تمايز أشباه الجيوب الدموية البدائية في أجنة الجرذان عند عمر 12 يوم على هيئة أحياز دموية غير منتظمة ظهرت داخل النسيج الميزودرمي المكون للحاجز المستعرض . وكانت تلك الأحياز محاطة بشبكة من الحبال الخلوية الناشئة من الرتج الكبدي . وعند العمر الجنيني 13 يوم تمايزت بعض الخلايا الميزودرمية لتكون بداءة الخلايا البطانية المسطحة التي تبطن جدر هذه الجيوب . وكلما كبر عمر الجنين وعظمت كمية المتن الكبدي كلما

ازدادت أشباه الجيوب الدموية تمايزاً ووضوحاً . تتشابه هذه النتائج مع نتائج الدراسة التي قام بها (Godlewski *et. al.*, 1992) على أجنة الجرذان . وقد أكد نفس الباحثين على أن التراكيب الوعائية للكبد تنمو وتتكون من ميزودرم الحاجز المستعرض . بينما وجد Arey (1965) أنه نتيجة لتكاثر وتمايز الحبال الكبدية حول الأوعية السرية و المحية المجاورة لها فإن هذه الأوعية تتفرع مشكلة أشباه الجيوب الدموية . وقد ذكر Severn (1972) في أجنة الإنسان أن الحبال الخلوية الناشئة من جدر الرتج الكبدي تغزو ميزودرم الحاجز المستعرض وتحيط بأشباه الجيوب الدموية السابق تكونها داخل هذا الحاجز المستعرض .

في الدراسة الحالية ظهرت خلايا فون كوفر البلعمية في الجرذان عند عمر 4 أيام بعد الولادة لتبطن جدر أشباه الجيوب الدموية إلى جانب الخلايا البطانية السابق نشأتها أثناء الحياة الجنينية . وعلى العكس من ذلك ظهرت خلايا فون كوفر في جنين الجاموس طول 75 سم(Osman *et. al.*, 1984) وجنين الجمل طول 9.5 سم (Abou-Easa, 1987) استناداً إلى أن خلايا فون كوفر تشتق من الخلايا الميزودرمية في الحاجز المستعرض لجنين الإنسان (Valdes – Dapena, 1979) .

نشأت الخلايا المكونة لعناصر الدم عند العمر الجنيني 12 يوم . وفي عمر 13 يوم من الحياة الجنينية ازدادت هذه الخلايا وملأت أشباه الجيوب الدموية . كما ظهرت أيضاً على هيئة تجمعات خلوية خارج أشباه الجيوب الدموية ، وكانت هذه الخلايا أكثر دكانة وكثافة من خلايا المتن الكبدي المحيطة بها . وتتفق هذه النتائج مع ما ذكره Naughton *et. al.* (1979) في أجنة الجرذان و Hertzberg and Orlic (1981) في أجنة الأرانب وOsman *et. al.* (1984) في أجنة الجاموس و Abou-Easa (1987) في أجنة الجمال أن عملية تكون عناصر الدم في كبد الأجنة تحدث داخل وخارج الأوعية الدموية . وعلاوة على ذلك فقد أطلق Moustafa and Ahmed (1995) في الكلاب على مناطق تكوين الدم الخارج وعائية اسم بؤر Foci خلوية مكونة للدم ، في حين أطلق عليها El-Keshawy *et. al.* (1985) في الأرانب Anwar *et. al.*(1989) في الجرذان اسم جزر Islands تكوين خلايا الدم . ومن جهة أخرى فإن Fouad *et. al.* (1984) و Mohamed *et. al.* (1986) قرروا أن تكوين عناصر الدم في كبد أجنة الجمال يكون خارج الأوعية الدموية فقط .

عند العمر الجنيني 16 يوم ظهرت الخلايا المكونة لعناصر الدم في مراحل مختلفة من النمو كما ظهرت بعض الكريات الدموية الحمراء خالية من النواة . ومع تقدم العمر الجنيني أخذت الخلايا المكونة لعناصر الدم في التزايد المستمر حتى نهاية فترة الحمل . وقد أوضح Abou-Easa

(1987) أن وظيفة تكوين عناصر الدم تبدأ في مرحلة مبكرة لجنين الجمل طول 2 سم وتبلغ ذروتها عند طول 38 سم ثم تبدأ في الانحسار والاختفاء عند طول 90 سم . وتتفق تلك النتيجة مع نتائج Osman *et. al.* (1984) الذين ذكروا أن تكوين عناصر الدم في الكبد يبقى ظاهرة دائمة في جنين الجاموس حتى طول 40 سم إلى أن تختفي عند الولادة . وفي دراسة لـــ Abdalla (1997) وجد أن الخلايا المكونة لعناصر الدم يغلب تواجدها في جنين الأرنب طول 15—30 مليمتر . وبتقدم العمر الجنيني تقل كمية هذه الخلايا حيث أنها تصل لأقل قيمة لها بنهاية فترة الحمل . واستناداً إلى نتائجنا في هذه الدراسة والتي اتفقت مع نتائج الباحثين السابق ذكرهم نستطيع أن نؤكد على أن الكبد عضو نشط في تخليق عناصر الدم أثناء الحياة الجنينية .

وصف العديد من البـــاحثين مصـــدر الخلايا المكونة لعناصر الدم Hemopoietic cells فقد سجل كـــل مـــن Thomas and Yoffey (1962) و Fedorendo (1965) في كبد الإنسان و El-Banhawy and Riad (1970) في خنزيـــر غينيا و Osman *et. al.* (1984) في الجـــاموس أن الخلايا المكونة لعناصر الدم تنشأ من الخلايا الكبدية أي أنهـــا إندودرميـــة المنشـــأ . كمـــا افتـــرض El-Banhawy *et. al.* (1980) أن النواة في الخلية الجنينية للكبد في الحمام تنقسم إلى نواتين ، تظـــل إحداهما باقية كنواة خلية كبدية عادية والأخـــرى يعتريها تغير تدريجي يؤدي بها إلى تكـــوين نـــواة عنصـــر دمـــوي Hemopoietic nucleus . وأن استمرار النشاط الخاص بتكوين عناصر الدم يـــتم بواسطة انتزاع الجزء المحيطي Peripheral part من السيتوبلازم في الخلية الكبدية ومعه نواة العنصـــر الدموي مما يؤدي لتكوين خلية عنصـــر دمـــوي Hemopoietic cell داخـــل أشـــباه الجيـــوب الدموية . لكن هناك اتفاقاً عاماً علـــى أن تلـــك الخلايا المكونة لعناصر الدم تنشـــأ مـــن خلايـــا ميزودرمية تكون موزعة بـــين الخلايـــا الكبديـــة الجنينية(1967) Clark ، Ham (1979) و Bloom and Fawcett (1986) حيث نصوا على أن تلك الخلايا الميزودرمية تتحول فيما بعد إلى أرومة خلايا دموية Hemocytoblast غالباً ما تنمو إلى خلايـــا دم بالغة . هذا القول لقي قبولاً عنـــد (Nessi *et. al.*, 1981) و (Abou-Easa, 1987) . نفـــس النتيجة تم التوصل إليها في الدراسة الحالية . والـــتي تطابقت مع ما نص عليه Fouad *et. al.* (1984) و Mohamed *et. al.* (1986) أن الخلايا المكونة لعناصر الدم تنشأ من الخلايا الميزودرمية المكونـــة للحاجز المستعرض .

وقد لوحظ أثناء الدراسة أن الأليـــاف الشبكية ظهرت بصورة رقيقة في المحفظة الليفيـــة البدائية وبين الخلايا الكبدية في أجنة الجرذان عنـــد عمر 17 يوم . وقـــد نـــص Valdes-Dapena

(1979) على أن مكونات النسيج الليفي الكبدي تشتق من خلايا النسيج الميزودرمـــي في الحـــاجز المستعرض لأجنة الإنســـان . وأيـــده في ذلـــك Godlewski *et. al.* (1992) في أجنة الجرذان .

لم تظهر الألياف الكولاجينية داخل المتن الكبدي في أجنة الجرذان على مدار الحياة الجنينية ، ولكنها ظهرت في المحفظة الكبدية في الأجنة عمر 20 يوم . أما بالنسبة للألياف المرنة فإنها لم تظهر قبل الولادة إلا في جدر الأوعية الدموية فقط ، وعموماً فقد تشابهت هذه النتائج مع -Abou Easa (1987) الذي أوضح انتشار الألياف الشبكية في كبد أجنة الجمل قبل الولادة .

وقد اتفقت نتائجنا أيضاً مـــع نتـــائج Mohamed *et. al.* و Fouad *et. al.* (1984) (1986) في أجنة الجمل في أن الألياف الكولاجينية والمرنة لم تظهر بين الحبال الكبدية . وعلى النقيض من ذلك فقـــد وجـــد Abou-Easa (1987) أن الألياف الكولاجينية والمرنة تتوزع بقلة بين الحبال الكبدية وكذلك حول الخلايا وذلـــك في جـــنين الجمل طول 45 سم .

Histological studies on the development of Rat's liver during embryonic life

Ebtesam M. M. Gheth[(1)] **Abdusalam M. Aboalhaj**[(1)]

Saad M. S. El-Gharbawy[(2)] **Abdullah Abdelaaziz**[(3)]

Abstract

In this study, the development of the rat's liver was investigated during the embryonic life using 39 fetuses ranged from 9-21 days of age. The hepatic diverticulum begins to appear in eleventh day of fetal life in the form of T-shaped tube evaginated into the mesoderm of the transverse septum. This diverticulum was lined by 2-3 layers of columnar and cuboidal cells that proliferated into irregular buds projected into the mesoderm of the transverse septum.

At 12 day of fetal age the cells of these buds began to differentiate into the primordial liver parenchyma which arranged in the form of several masses and

(1) Zoology Department / Faculty of Science /Omar El-Mukhtar University.

(2) Faculty of Veterinary Medicine/ Omar El-Mukhtar University.

(3) Zoology Department / Faculty of Science / Alexandria University.

anastomasing cords with several blood spaces in between. The hepatic cords and cell masses were increased at the 13th day of fetal age to occupy the transverse septum.

The primary hepatic sinusoids began to appear at the 12th day of fetal life in the form of irregular blood spaces. At 13 days old, its primary endothelial lining appear. These sinusoids became more differentiated with the increase of age.

The Haemocytoblasts began to appear in the rat liver at the 12th day of fetal life and increased at the 13th day where they fill the lumena of the hepatic sinusoids and appeared as cell aggregations out side them. With the increase of fetal age these cells continue to increase till the time of birth.

The right and left liver lobes began to appear at 12 day of fetal life. By the 16th day the liver appeared as globular structure occupy the majority of the coelom (abdominal cavity). It was formed of four lobes. In 20 days old fetuses the portal areas appeared containg branches of the portal vein, hepatic artery, lymphatic vessel and bile duct.

The hepatic capsule began to appears at 12 day of fetal life. By the 16th day of fetal life the serous capsule appeared to be of one layer of mesothelial cells rested on a fibrous capsule (Glasson's capsule) which formed form a network of reticular fibers.

The reticular fibers appeared in liver parenchyma and capsule during fetal life at the 17th day. The collagen fibers appeared in the capsule in 20 days old fetuses. The elastic fibers did not appear during fetal life except in the wall of blood vessels.

المراجـــــع

أحمد راشد الحميدي ، عثمان عبـــدالله الـــدوخي ومحمـــــد حامـــــد الغنـــــدور . (1998) . الأساسيات في عملي أجنـــة الفقاريــــات (الوصفي و التجريبي) . الطبعـــة الأولى . منشورات جامعة الملك سعود .

زينب مختار عبد السميع . (2004) . دراسة تأثير المبيد الحشري " كلوربيرفوس" في إحداث التشوهات الخلقية في الجرذان البيضـــاء . أطروحة ماجستير . كلية العلوم . جامعـــة عمر المختار . الجماهيرية .

موفق شريف جنيد . (1998) . علـــم الجـــنين . الطبعة الأولى . منشورات جامعـــة عمـــر المختار .

Abdalla, K. E. H. (1997). Prenatal development of the liver in the rabbit. *Assiut Vet.. Med. J.* 36 (72): 1-21.

Abou-Easa, K. F. K. (1987). Histological and histochemical studies on the liver of developing dromedary Camel (*Camelus dromedarius*) *M. V. Sc. Thesis, Zagazig Univ.* (Benha branch).

Anwar, M. E., Hamid, S. H., El-Sayed, E. H. and Zohyd, A. S. E.(1989). A histological study of the postnatal development of the liver of albino rat. *Egypt. J. Histol.* 12(1): 3-11.

El-Morsy, A.S., Ahmed,O. S. and Nada,H. F. (1979). Histological study of the human fetal liver. *Egypt. J. Histol.*, 2 (2):139-142.

Fedorendo, N. (1965). Some new data on the course of hemopoiesis in the liver of human embryo and fetus. *Stavropol*: 54-58. (Qouted from El-Banhawy and Riad, 1970).

Fouad, S. M., El-Keshawy, A. H. and Selim, A. (1984). Histological and Histochemical studies of the prenatal development of the liver of One-humped Camel (*Camellus dromedarius*). *Vet.. Med. J.* 32 (1): 313-326.

Godlewski, G., Gaubert-Gristol, R. and Rowy, S. (1992). Liver development in rats during the embryonic period (Carnegie Stage 11-14). *Acta Anat.* 144: 45-50.

Godlewski, G., Gaubert-Gristol, R., Rowy, S. Prudhomme, M. (1997). Liver development in the rats during the embryonic period (Carnegie Stage 15-23). *Acta Anat.* 160:172-178.

Ham, A. W. (1979). Histology. 8th. Ed. *J. B. Lippincatt Company. Philadelphia and Toronto.*

Hebel, R., Stromberg, M. W. (1986). Anatomy and Embryology of the laboratory Rat. *Worthsee, BioMed, Pp* 231-257.

Hertzberg, C. and Orlic, D. (1981). An electron microscopic study of erythropoiesis in fetal and neonatal rabbit. *Acta Anat.* 110: 164-172.

Hodgson, E and Levi, P. E. (1997). Textbook of modern toxicology. 2nd. Ed. *Applet.on of Lange.*

Lu, C. C., Mull, R. L., Lochry, E. A. And Christian, M. S. (1988). Developmental variation of the

Arey, L. B.(1965). Developmental Anatomy. 7th. Ed. *W. B. Saunders Co.*, Philadelphia, London.

Bancroft, J. D. and Gamble, M. (2002). Theory and practice of histological techniques. Fifth ed. *Churchill Livingston.* Edinburgh, London and New York.

Bloom, C. and Fawcett, D. (1986). A text book of histology. 11th Ed *W. B. Sounders Company. Philadelphia, London.* 459- 480.

Carlson, B. M. (1981). Patten's foundation of embryology 4th. Ed. *McGraw-Hill Book Company, New York, Toronto.*

Clark, W. (1967). The tissues of the body *Clarendon Press, Oxford.*

Cohen, R. L. (1966). Experimental chemoteratogenesis. *Adv. Pharmacol.* 4: 263-269.

Crossmon, G. (1937). A modification of Mallory connective tissue stain with discussion of the principle involved. *Ant. Rec.* 69: 33-38.

El-Banhawy, M. and Riad, N. (1970). Role of embryonic liver cells in the formation of blood cells in guinea pigs. *Ann. Of Zool.*, 6: 141-151.

El-Banhawy, M. A., El-Ganzuri, M. A., Abd-El-Hamid, M. E. And Abo-shafey, A. (1980). Developmental and experimental studies on the histology of the liver of pigeon. *Egypt. T. Histol.* 3 (2): 105-112.

Elias, H. (1955). Origin and early development of the liver in various vertebrates. *Acta. Hepatol.* 3: 1-56.

El-Keshawy, A. H., Awad, A., Abbass, A. and Moustafa, I. A. (1985). Postnatal changes of the liver of female balady rabbitrs in relation of pregnancy and lactation. *Zagazig Vet.. J.*, 12 (2): 360-390.

Osman, A. H. K., Dougbag, A. S. and Kassem, A. (1984). Organogenesis of the fetal liver of the Egyptian water buffalo (*Bos bubalis L.*). *Egypt. Anat. Soc.* 7th. Conference.

Osman, A. H. K., Kassem, A. M. Dougbag, A. S. A. and Moustafa, I. A. (1985). Hemopoiesis in the fetal liver of the Egyptian water Buffalo (*Bos bubalis L.*) *Z. Mikrosk. Anat. Forsch*. 99 (2): 219-224.

Patten, B. M. (1948). Embryology of the pig. 3rd. Ed. *McGraw- Hill book Company, Inc. New York, Toronto, London.*

Severn, C. B. (1972). A morphological study of the development of the human liver. II_ Establishment of liver parenchyma, extra hepatic ducts and associated venous channels. *Amer. J. Anat.,* 133: 85-108.

Thomas, D. B. and Yoffey, J. U. (1962). Human fetal hemopoiesis. I- The cellular composition of fetal blood. *Brit. J. Hematol.* 8: 290- 301.

Valdes-Dapena, M. A. (1979). Liver. In: Histology of the fetus and newborn. *Philadelphia; London, Toronto*.

diaphragm and liver in Fisher 344 rats. *Teratol.* 37: 571-575.

Manson, J. M. Zenick, H. and Costlow, R. D. (1982). Teratology: Test method for laboratory animals. In: principle and method of Toxicology. *Student Ed. Edited by Hayes, A. W. Raven press, New York. Pp. 165-182.*

Mohamed, A.H., Bareedy, M. H., Ammar, S. M. S., Balah, A. M. and Ewais, M. S. S. (1986). Prenatal development of the Liver of the One-humped Camel (*Camellus dromedarius*). *Egypt. J. Histol.*, 9 (2): 225-235.

Moustafa, M. N. K. and Ahmed, M. G. (1995). Early development of the liver in dog. *Egypt. J. Anat.* 18 (1): 35-53.

Naughton, B. A., K., Kolks, G. A., Arce, J. U., Liu, P. Gamba-Vitralo, C., Pilliero, S. J. and Gordon, A. S. (1979). The regenerating liver: A site of erythropoiesis in the adult long-evans rat. *Am. J. Anat.* 156 (1): 159-167.

Nessi, A. C., Bozzini, C. E. and Tidball, M. V. (1981). Fetal hemopoiesis during the hepatic period. L. Relation between in vitro liver organogenesis and erythropoietic function. *Anat. Rec.* 200: 221-230.