

УДК 611.41.013:591.3+591.862

Морфофункциональные особенности развития органов кровообразования в эмбриональном периоде млекопитающих

М.Р. Татоян

*ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: онтогенез, эмбриональное кровообразование, миелопоэз, развитие клетки крови, внутриутробное развитие млекопитающих

Кровь во взрослом организме – одна из важнейших интегрирующих систем. В процессе эмбриогенеза она является носителем факторов, регулирующих процессы роста и дифференциации органов и тканей. В организме человека ежедневно продуцируются и одновременно погибают 500 млрд клеток крови. Это ставит систему гемопоэза на первое место среди всех тканей и органов по темпам клеточного самообновления [3]. В таких условиях для поддержания клеточного баланса требуется, прежде всего, определенное количество стволовых клеток с закрепленной генетической программой их развития в кроветворном направлении, а также наличие эпигенетических механизмов, регулирующих реализацию пролиферативного и дифференцировочного потенциала гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Становление кроветворения в онтогенезе млекопитающих проходит ряд этапов, отличающихся не только количественными и качественными параметрами кроветворного процесса, но и его локализацией. По ведущей роли того или иного органа выделяют три основных периода эмбрионального гемопоэза: мезобластический, гепато-тимо-лиенальный и медуллярный [2,8]. Наименования их отражают локализацию центров наивысшей кроветворной активности, определяющих картину крови. Периоды следуют один за другим, обеспечивая кроветворную функцию на разных этапах эмбриогенеза.

Первые клетки крови появляются не в теле зародыша, а в мезенхиме стенки желточного мешка. Признаками того, что в стенке желточного пузыря началось развитие крови и кровеносных сосудов, – появление в ней отдельных плотных участков из мезенхимы. Эти очаги получили название кровяных островков, а клетки именуются гемангиобластами [21,23].

Тем самым подчеркивается, что из них разовьются впоследствии клетки крови и эндотелий сосудов. Центральные клетки кровяных островков округляются и превращаются в кровяные клетки. В некоторых клетках островка появляются признаки секреции – секреторные вакуоли. Содержимое этих вакуолей изливается наружу, раздвигая клетки. Клетки, лежащие в глубине островков, отдаляются друг от друга, теряют связь, округляются и остаются свободно взвешенными в скапливающейся здесь жидкости. Одновременно с этим клетки, занимающие периферическое положение, уплощаются и соединяются своими краями, превращаясь в эндотелиальные клетки стенки сосудов (см. рис. 1). Таким образом, в результате дифференцировки мезенхимы вне тела эмбриона возникают первые сосуды, содержащие взвешенные в плазме примитивные клетки крови. Кровотворение протекает интраваскулярно [21].



Рис. 1. Формирование кровяного островка в желточном мешке на 15-е сутки эмбриогенеза свиней. Окраска азаном по Маллори. Примитивные эритроидные клетки в центре, эндотелиальные и мезотелиальные клетки, окружающие кровяной островок, показаны прозрачными стрелками и треугольниками. Масштаб 10 μm [26]

Вначале единичные кровяные островки быстро увеличиваются в количестве, соединяются друг с другом тяжами, имеющими такое же гистологическое строение, как и островки [7,25].

Одновременно с описанными выше процессами, имеющими место в стенке желточного мешка, похожие процессы происходят в мезенхиме хориона и аллантаоиса [9,24]. Однако здесь, как правило, образуются не сплошные клеточные скопления, как в кровяных островках желточного мешка, а образующиеся сосуды являются полыми трубками. Сосуды, возникающие в мезенхиме зародыша, объединяются между собой и с сосудами стенки желточного мешка в единую систему. Первые клетки крови появляются как вне сосудов, так и внутри них. Но по мере разрастания сосудистой сети интраваскулярное кроветворение становится ведущим.

Существуют две концепции происхождения гемопоэтических клеток в организме эмбриона. Многие гематологи и эмбриологи придерживаются теории внутриэмбрионального мезенхимального или эндотелиального происхождения гемопоэтических клеток. Однако выдвинутая еще в прошлом веке концепция миграции клеток из желточного мешка внутрь эмбриональной ткани находит все большее подтверждение. Прямое доказательство этой миграции было получено в экспериментах по органному культивированию мышинных эмбрионов. В тканях эмбриона с удаленным желточным мешком после краткосрочного культивирования полностью отсутствуют клетки-предшественники гемопоэза, способные давать колонии в агаре. В то же время желточный мешок, культивируемый без эмбриона, содержит высокое число этих клеток, что говорит об их накоплении при отсутствии миграции в эмбриональные ткани.

Среди клеток крови, образующихся в этот период, преобладают крупные первичные эритропоэтические клетки, содержащие ядра. Выделяют крупные бласты с базофильной цитоплазмой, с полихроматофильной цитоплазмой, ортохромные с эксцентричным ядром и безъядерные эритробласты. Все эритробласты этого периода называют мегалобластами, а процесс мегалобластического кроветворения. К концу мезобластического периода возникают очаги нормобластического кроветворения вне сосудов: образуется небольшое количество безъядерных эритроцитов – дефинитивных форм, соответствующих эритроцитам взрослой особи [25].

На 7–8-й неделе развития эмбриона человека появляются мегалоциты, нормобласты и нормоциты, количество которых к 12-й неделе резко возрастает (до 74%), а мегалобласты практически исчезают. Оксифильные эритробласты утрачивают способность к митотическому делению, в связи с этим описанный тип кроветворения существует непродолжительное время, и на 3-м месяце внутриутробной жизни примитивный эритропоэз у людей практически прекращается [6].

Необходимо отметить, что у свиней кроветворение в кровяных островках желточного мешка является доминирующим, скорее единственным, типом кроветворения на 15-е сутки развития эмбриона свиньи, на 25-е сутки остается значимым (не менее 40%), а на 35-е сутки практически исчезает [26].

У большинства позвоночных гемопоэз в желточном мешке включает первичный эритропоэз, гранулоцитопоэз и выработку мегакариоцитов [4,5].

Однако, несмотря на ограниченность гемопоэтической дифференциации, обнаруживаемой в желточном мешке, эта ткань обладает способностью давать начало почти всем рядам гемопоэтических клеток при помещении ее в соответствующие условия.

Печень закладывается в виде так называемого печеночного дивертикула – выпячивания энтодермы вентральной стенки первичной кишки. В

выросте образуются эпителиальные тяжи, между которыми образуются кровеносные сосуды, вокруг них появляются гемопоэтические очаги. Развитие кровеносных сосудов превалирует над образованием эпителиальных структур печени. Из-за обилия кровеносных сосудов печень в эмбриогенезе является очень крупным органом [14]. Бурный рост печени в первую половину эмбриональной жизни объясняется развитием ее кроветворной деятельности. В последние же месяцы утробной жизни и после рождения происходит перестройка гистоструктуры печени, так как главными функциями печени становятся пищеварительная, трофическая и защитная [12].

У 45-55-дневного плода свиньи печень не обнаруживает подразделения на дольки. Между эпителиальными тяжами, плотно прилегая к ним своими стенками и заполняя все свободные промежутки, располагается сеть широких венозных капилляров (рис.2). Кроветворение в печени происходит экстравазкулярно, по ходу капилляров, врастающих вместе с мезенхимой внутрь печеночных долек [18].

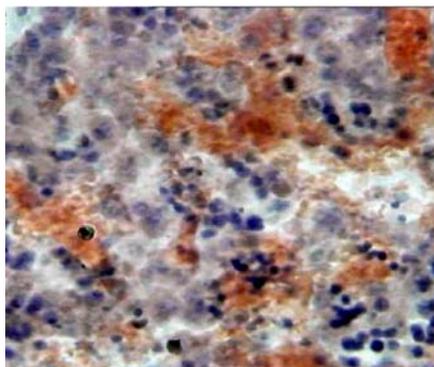


Рис. 2. Печень 45-дневного плода свиньи. Окраска гематоксилин-эозином, с докраской суданом III. Заметны очаги эритропоэза, занимающие значительную часть паренхимы органа. Окуляр 12.5, объектив 25 [18]

У человека в течение 3–6 месяцев печень становится главным органом гемопоэза, а также является местом образования эритропоэтина [15]. Печень млекопитающих уникальна тем, что в пренатальном периоде онтогенеза в ней параллельно происходят два гистогенетических процесса. С одной стороны, в ходе эмбриогенеза формируется собственно печеночная ткань, с другой – на протяжении значительной части пренатального периода основной функцией органа является кроветворение [20]. Ключевую роль в регуляции этих процессов играет гетерогенная по клеточному составу строма зародышевой печени, организующая микроокружение для дифференцирующихся кроветворных и печеночных стволовых клеток [16]. Источником кроветворения в печени является полипотентная гемопоэтическая стволовая клетка. В мезобластический период из мезенхимы

образуется небольшое количество стволовых кроветворных клеток, которые по кровеносным сосудам мигрируют в печень.

Прежде всего, в печени впервые интенсивно происходит экстравакулярное кроветворение. В отношении внутри- и внесосудистой локализации печеночного гемопоэза в литературе имеется немало противоречивых взглядов. Интравакулярное кроветворение в большей мере характерно для начального периода кроветворной функции печени и связано с продукцией первичных эритробластов, сходных с таковыми, которые ранее появлялись во внезародышевой и зародышевой мезенхиме.

Необходимо также отметить, что выявлено совместное функционирование двух центров кроветворения – в желточном мешке и в печени на 25-е сутки развития эмбриона свиньи. Примечательно, что даже после редукции желточного мешка на 35-55-е сутки эмбрионального развития свиней обнаруживалось незначительное количество примитивных эритроидных клеток [18]. Известно, что дополнительную роль в раннем эмбриональном гемопоэзе играют первичные мезенхимные клетки, встречающиеся повсеместно в различных органах эмбриона, особенно в районе передней прекардиальной мезенхимы.

Экстравакулярные эритроидные клетки морфологически близки к дефинитивным. На этом основании большинство исследователей признают этот ряд клеток нормобластическими [22]. В этом периоде отмечается весьма близкая к дефинитивной пикнотизация ядер в процессе созревания, более медленное накопление гемоглобина, идет процесс исчезновения ядер. В связи с последним в периферической крови эмбриона появляется все большее количество безъядерных эритроцитов.

Гемоглобин эмбрионального типа сменяется на фетальный. Среди клеточных элементов видны проэритробласты, а также базофильные, полихроматофильные и оксифильные эритробласты. Общеизвестным является факт гранулопоэза, впервые появляющегося в печени [23]. С момента возникновения и в последующие периоды жизни гранулопоэз осуществляется экстравакулярно.

Таким образом, в печени образуется вторая генерация стволовых клеток, которая с током крови поступает в красный костный мозг и другие органы кроветворения. В печени содержатся стволовые и коммитированные клетки-предшественники миелоидного и лимфоидного рядов, а макрофаги появляются в значительных количествах с самого начала кроветворения в печени.

Эмбриональный тимус развивается как производное третьего жаберного кармана. Тимический эпителий заполняется блуждающими мезенхимными клетками, которые начинают быстро размножаться и дифференцироваться в лимфоциты. Одновременно в тимусе формируется незначительное количество эритроидных и миелоидных клеток, но преобладает процесс лимфопоэза [6]. Лимфоциты, образующиеся в этом органе, пред-

ставляют собой особый класс лимфоцитов со специальной функцией — участие в клеточном иммунитете. Лимфатические узлы развиваются как разрастания примитивных лимфатических сосудов, которые вскоре окружаются большим количеством мезенхимных клеток. Впоследствии эти клетки округляются и становятся похожими по виду на лимфоциты взрослого организма. Некоторые из мезенхимных клеток дают начало клеткам других линий, таких как эритроциты, гранулоциты, мегакариоциты, но это явление преходящее, поскольку основным процессом в тимусе является лимфопоэз[11].

Селезенка формируется у многих млекопитающих раньше, чем в ней обнаруживаются циркулирующие гемопоэтические предшественники. Однако участие селезенки в процесс кроветворения значительно меньше, чем печени[10]. Некоторые авторы считают, что селезенка играет значительную роль не столько как орган фетального гемопоэза, сколько как место секвестрации и деструкции клеток [13]. При этом эритропоэз, гранулопоэз, мегакариопоэз и лимфопоэз осуществляются из мигрирующих стволовых клеток. Высокая интенсивность эритро- и гранулопоэза в селезенке сохраняется недолго, миелоидное кроветворение и особенно эритропоэз заметно снижаются, а впоследствии практически прекращаются или сохраняются на очень низком уровне. Интенсивность лимфопоэза в этот период, напротив, значительно возрастает.

Объем эритропоэза в ткани селезенки, несомненно, весьма велик уже к 45-м суткам пренатального развития свиньи, но с учетом малой относительной массы селезенки, объем эритропоэза в ткани селезенки значительно уступает таковому в печени. Однако с увеличением размеров селезенки абсолютные значения объема эритропоэза достигают достаточно значимых величин [19]. Очаги эритропоэза в селезенке становятся хорошо заметными у 75-дневного плода свиньи из-за увеличения абсолютных размеров селезенки, и их высокий уровень сохраняется до конца пренатального периода (см.рис.3).

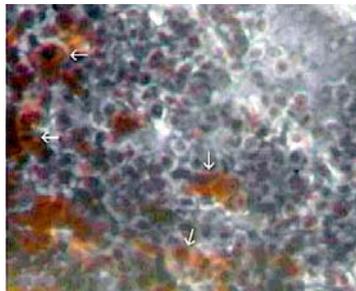


Рис. 3. Очаги эритропоэза селезенки 75-дневного плода свиньи. Заметны очаги эритропоэза. Стрелками указаны крупные ядерные эритропоэтические клетки. Окраска по Маллори. Масштаб 20 μm [19]

С формированием красного костного мозга функцию эритропоэза мозг берёт на себя, а селезёнка меняет функцию эритропоэза на лимфопоэз и фагоцитирование старых эритроцитов. В отличие от элементов эритроидного кроветворения и гранулопоэза, проявляющих тенденцию к локализации близ венозных синусов, клетки лимфопоэтического ряда группируются вокруг артерий, образуя небольшие скопления, расположенные, в основном, на периферии органа. Со временем количество этих юных лимфатических узелков увеличивается, они формируются и в центральных отделах селезенки. Окончательная структура лимфатических узелков формируется, как правило, лишь в постнатальном периоде [1,9].

В период кроветворной активности селезенки, когда гемопоэз в печени заметно снижается, основным кроветворным органом, определяющим картину крови, становится костный мозг и начинается заключительный этап кроветворения – медуллярный.

Различные кости у эмбриона образуются не одновременно. Первоначально формируется хрящевая модель каждой кости. Центральное ядро диафиза впоследствии оссифицируется, и вскоре вслед за вращением мезенхимных клеток из периоста развивается область костной резорбции. Процесс движения мезенхимных клеток сопровождается вращением внутрь капилляров. Постепенно в закладке костного мозга мезенхима дифференцируется в ретикулярную ткань. В составе стромы появляются ретикулярные волокна, идет интенсивное развитие широких синусоидных капилляров [8]. Количество мезенхимных клеток продолжает увеличиваться за счет непрерывного притока новых клеток, а также делением тех, которые уже находятся внутри недавно сформировавшейся костномозговой полости. Они вырабатывают неклеточный материал, или матрикс, заполняющий развивающуюся полость кости. Из этих ранних костномозговых мезенхимных клеток образуются клетки, морфологически сходные с гемоцитобластами печени и желточного мешка. Аналогично последним, они дают начало мегакариоцитам и эритроидным клеткам, а также миелоидным, включая нейтрофилы, базофилы и эозинофилы. Эмбриональный костный мозг заметно отличается от центров более раннего развития гемопоэза тем, что образование миелоидных клеток идет здесь особенно энергично и доминирует в гемопоэзе. Процесс формирования ранних миелоидных клеток, или миелопоэз, начинается в центральной части костномозговой полости и распространяется оттуда, чтобы в конечном счете захватить всю полость кости. Эритропоэз в эмбриональном костном мозге развивается немного позже и в основном смешивается с процессом миелопоэза, так что среди большинства созревающих клеток миелоидной линии можно наблюдать малые очаги эритропоэза.

Костный мозг на этой стадии развития называют первичным или остеобластическим. Костный мозг становится центральным органом,

осуществляющим универсальный гемопоэз, и остается им в течение постнатальной жизни [11].

Следует отметить, что результаты большинства экспериментальных исследований гемопоэза на моделях животных были перенесены на гемопоэз человека. Тем не менее существуют некоторые различия в регуляции гемопоэза у человека и грызунов, особенно анатомическое расположение гемопоэза в течение жизни. У человека селезенка не обеспечивает гемопоэз после рождения, хотя экстрамедуллярный селезеночный гемопоэз может возникать в период гемопоэтического стресса. В отличие от человека, селезенка грызунов гемопоэтически активна на всем протяжении жизни, более того, во всех костях грызунов происходит гемопоэз и длинные кости (особенно бедренная и большеберцовая) являются главными местами изучения гемопоэза. В противоположность этому гемопоэз в длинных трубчатых костях человека, за исключением их проксимальных отделов, прекращается в возрасте 5–7 лет. В длинных трубчатых костях красный костный мозг замещается на гемопоэтически неактивную жировую ткань [17].

Подобные экспериментальные модели не дают еще права делать окончательные выводы относительно становления гемопоэза у человеческого эмбриона, они лишь открывают новые возможности для понимания событий раннего эмбриогенеза у человека.

Анализ данных литературы последних 15 лет показал, что и в настоящее время достаточно актуальной является проблема развития кроветворения в эмбриональном периоде млекопитающих. Значительная часть болезней новорожденных, и в том числе нарушения эритропоэза, являются следствием патологии внутриутробного развития. Для уточнения этиологии и патогенеза различных видов аномалий развития плодов и новорожденных необходимы глубокие знания основ особенностей раннего эмбриогенеза.

Также требуется более детальное изучение морфологического строения, развития и функционального становления органов и систем организма, обеспечивающих его защиту и адаптацию при воздействии различных патогенных факторов. Сведения о формообразовательных процессах, морфологических и гистохимических изменениях роста и развития тканей, органов и систем организма животных, вовлеченные в развитие эритрона, могут быть использованы для решения актуальных проблем гистогенеза, регенерации и трансплантации тканей и органов; выяснения условий возникновения аллергических, опухолевых заболеваний и врожденных пороков развития; познания регуляторных механизмов развития органов.

Поступила 05.02.16

**Կաթնասունների արյունաստեղծ օրգանների զարգացման
մորֆոֆունկցիոնալ առանձնահատկությունները
սաղմնային շրջանում**

Մ.Ռ. Թաթոյան

Արյունը մեծահասակ օրգանիզմում կարևորագույն ինտեգրվող համակարգերից մեկն է: Էմբրիոգենեզի ընթացքում այն հանդիսանում է օրգանների և համակարգերի աճն ու տարբերակումը կարգավորող գործոնների կրող: Արյունաստեղծման կայացումը կաթնասունների օնտոգենեզի ընթացքում անցնում է մի շարք փուլեր, որոնք միմյանցից տարբերվում են արյունաստեղծման գործընթացի ոչ միայն քանակական և որակական չափանիշներով, այլև նրա տեղակայմամբ: Ըստ այդ գործընթացում այս կամ այն օրգանի ունեցած առանցքային դերի տարբերում են սաղմնային հեմոպոեզի մեզոբլաստային, հեպատոլիենալ և մեդուլյար երեք հիմնական շրջանները: Վերջիններիս անվանումներն արտացոլում են արյան պատկերը որոշող արյունաստեղծման բարձրագույն ակտիվություն ունեցող կենտրոնների տեղակայումը: Շրջանները հաջորդում են միմյանց՝ ապահովելով արյունաստեղծ ֆունկցիան էմբրիոգենեզի տարբեր փուլերում:

Կաթնասունների զարգացման սաղմնային շրջանում տեղի ունեցող արյունաստեղծման գործընթացի խնդիրը շարունակում է մնալ բավականին արդիական նաև այսօր: Կենդանիների օրգանիզմներում ձևակազմավորման գործընթացների, էրիթրոնի զարգացման մեջ ներգրավված հյուսվածքների, օրգանների և համակարգերի աճի, զարգացման ձևաբանական և հյուսվածաքիմիական փոփոխությունների մասին տեղեկությունները կարող են հաջողությամբ կիրառվել հիստոգենեզի, ինչպես նաև հյուսվածքների և օրգանների վերականգնման և փոխապատվաստման արդիական խնդիրները լուծելու համար:

**Morphofunctional features of hematopoiesis
in the embryonic period of mammals**

M.R. Tatoyan

The blood in adults serves as one of the most intergrading systems. During embryogenesis it performs a function of a carrier of the growth and differentiation processes regulating factors in different organs and tissues. During its coming to being process hemopoiesis in the mammals' ontogenesis it

takes place through a number of stages, which are distinguished not only by the quantitative and qualitative parameters of the hemopoietic process, but also by its localization. As per pivotal role of this or another participating organ they distinguish three major periods of the embryo hemopoiesis: the mesoblastic, the hepato-lienal and the medullar ones. Their denominations reflect localization of the highest hemopoietic activity centers, by which the blood pattern is predetermined. The periods follow each other, providing the hemopoietic function at different stages of embryogenesis.

At present the problems of hemopoiesis proceeding in the embryonal period of mammals' development still remain actual. Information about the morphogenetic processes, the morphological and histochemical changes in the growth and development processes of tissues, organs and systems of animals, which are involved in the erythron development, may be used for the histogenesis actual problems solving, as well as the tissues and organs regeneration and transplantation.

Литература

1. *Абдулкадыров К.М.* Гематология: Новейший справочник. Под общ. ред., М., СПб., 2004.
2. *Алакаева И.Б., Непокучицкая Н.В., Самсыгина Г.А., Высоцкая Т.А.*, Особенности гемопоэза во внутриутробном периоде и влияние на него врожденных инфекций. Педиатрия, 2009, т. 87, 4.
3. *Алексеев Н.А.* Клинические аспекты лейкопений, нейтропений и функциональных нарушений нейтрофилов. СПб., 2002.
4. *Бобова Л.П., Кузнецов С.Л., Сапрыкин В.П.* Гистофизиология крови и органов кроветворения и иммуногенеза. М., 2003.
5. *Волкова Н.А., Шихов И.Я., Зиновьева Н.А., Волкова Л.А., Эрнст Е., Томгорова Г.* Фенотипические особенности свиней в период эмбриогенеза при интеграции гена рилизинг-фактора гормона роста человека. Сельскохозяйственная биология, 2007, 2, с. 37-41.
6. *Волкова О.В., Пекарский М.И.* Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М., 1976, с. 40-96.
7. *Воробьев А.И.* Руководство по гематологии. М., 2002.
8. *Куприкова И. М., Степанова И. П., Новикова Т. Г., Боженкова М. В.*, Эмбриональный гемопоэз (лекция) ,ГБОУ ВПО "Смоленская государственная медицинская академия", г. Смоленск, Россия www.janhist.ru/2012-1-1.files/93-99-kuprikova.pdf
9. *Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н.* Гистология, цитология и эмбриология. Учебник для мед. вузов. М., 2005, с. 309-324.
10. *Леонтьев А.С., Лука Б.А.* Основы возрастной гистологии. Уч. пособие. Минск, 2000, с. 58-75.
11. *Липунова Е.А., Скоркина М.Ю.* Система красной крови. Сравнительная физиология. http://dspace.bsu.edu.ru/bitstream/123456789/4008/1/Lipunova_System_Red_Blood.pdf
12. *Момонт Ю.А.* К развитию эмбрионов свиньи крупной белой породы. Аграрный вестник Урала, 2010, 11-2(77), с. 36-37.

13. *Озерной Е.В., Шевченко Б.П.* Особенности развития селезёнки свиней породы ландрас. Известия Оренбургского государственного аграрного университета, 2014, 6 (50), с.163-165.
14. *Павлов А.В., Гансбургский А.Н.* Гистология для будущих врачей. Уч. пособие СПб., 2011.
15. *Паюшина О. В., Домарацкая Е.И., Старостин В. И.* Клеточный состав и регуляторные функции стромы зародышевой печени. Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва; www.tsitologiya.cytspb.rssi.ru/54_5/payuushina_ms.pdf
16. *Петренко Ю.А., Грицай Д.В., Говоруха Т.П.* Морфологическое исследование клеточного состава фетальной печени человека. Вестник проблем биологии и медицины, 2010, 2, с.177-183.
17. *Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С., Ругаль В.И.* Биология ниши гемопоэтических стволовых клеток. Клин. онкогематол., 2014, 7(4), с. 501–510.
18. *Татоян М.Р.* Особенности развития печени в эмбриогенезе свиней. Мед. наука Армении НАН РА, 2015, т.LV, 4, с. 47-51.
19. *Татоян М.Р.* Эмбриональный эритропоэз в селезенке. Экспериментальная и клиническая медицина, Тбилиси, 2015, 4, с. 125-127.
20. *Хохлов А.М., Герасимов В.И., Каряка В.В.* Особенности пищеварительной системы у домашних и диких свиней. http://www.rusnauka.com/31_NG_2014/Veterenaria/2_-179198.doc.htm
21. *James Palis, Jeffrey Malik, Kathleen E.Mcgrath, Paul D.Kingsley.* Primitive erythropoiesis in the mammalian embryo. Int. J. Dev. Biol., 54:1011-1018(2010) doi:10.1387/ijdb.093056jp.
22. *Kazunobu Sasaki, George Matsumura.* Hemopoietic cells in the liver and spleen of the embryonic and early postnatal mouse: a karyometrical observation. The anatomical record, 1987, 219:378-383.
23. *Kazunobu Sasaki, Yuji Sonoda.* Histometrical and three-dimensional analyses of liver . Hematopoiesis in mouse embryo. Arch. Histol. Cytol., 2000, Vol.63, 2, p.137-146.
24. *Michael J., Ferkowicz and Mervin C. Yoder.* Blood island formation: longstanding observations and modern interpretations. Experimental hematology, 2005, 33, p. 1041-1047.
25. *Paul D.Kingsley, Jeffrey Malik, Katherine A. Fantauzzo and James Palis.* Yolk sac-derived primitive erythroblasts enucleate during mammalian embryogenesis. Blood, 2004, Vol.104, 1, p.
26. *Tatoyan M., Karalova E., Hakobyan L., Abroyan L., Avetisyan A., Karalyan N., Karalyan Z.* Ontogenesis of the pig erythroid cells. Porcine Research, 2015, Vol. 5, 1, p. 12-22. [http:// www.porc.bioflux.com.ro/](http://www.porc.bioflux.com.ro/)