

Синдром Дауна: пионеры цитогенетики

Н. Ф. Ригина,
директор по сотрудничеству
с государственными и международными
структурами, Даунсайд Ап



История исследования синдрома Дауна началась в середине XIX века. От первого описания «монголоидного» типа умственной отсталости, опубликованного Джоном Лэнгдоном Дауном в 1866 году, до открытия Жеромом Леженом генетической природы возникновения трисомии-21 прошло практически столетие. За этот период многие ученые из разных стран мира внесли свой вклад в изучение синдрома Дауна, выдвигая различные гипотезы, требовавшие экспериментальных доказательств и серьезной проверки временем.

Особым этапом в исследовании причин этого нарушения стало развитие цитогенетики, подготовившее исторический прорыв – открытие профессора Лежена. Дата этого события – 1959 г., когда группа исследователей под руководством Жерома Лежена опубликовала статью «Исследование соматических хромосом девяти монголоидных детей»¹.

На страницах нашего журнала мы подробно знакомим читателей с биографией Жерома Лежена, его вкладом в развитие науки и гуманистическим подходом к проблемам инвалидности в современном мире².

В этом номере рубрика «Страницы истории» посвящена соратникам профессора Лежена – Раймону Тюрпену и Марте Готье, а также малоизвестным широкому кругу читателей ученым-цитологам, посвятившим годы своих научных исследований изучению генетики человека и возникновению хромосомных aberrаций.

В основу материала положена статья С. Гильгенкранца, профессора из Нанского университета (Франция), и Е. М. Риверы, профессора Мичиганского университета (США), «История цитогенетики: портреты пионеров» [3], а также воспоминания Марты Готье и Питера Харпера «Синдром Дауна. 50-я годовщина: возвращение к открытию трисомии-21» [2] и работа Бентли Гласса «Теофикус Шикель Пейнтер, 1889–1969. Биографический очерк» [4].

¹ Lejeune J., Gautier M., Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens // Comptes rendus de l'Academie des Sciences. 1959. Vol. 248. P. 1721.

² Ригина Н. Ф. Жером Лежен – великий гуманист XX века // Синдром Дауна. XXI век. 2012. № 1 (8). С. 3–9.

Сколько хромосом в клетке человека: 46 или 48?

Появление в XV веке первого оптического микроскопа позволило ученым-исследователям на протяжении последующих веков изучать морфологию клеток. Деление клетки стало известным еще в XIX веке, а в 1888 году ученый Генрих Вильгельм Вальдейер (1836–1921) назвал хромосомами цветные тела, обнаруженные в клетках [3].

Перед учеными встал вопрос, сколько хромосом содержится в клетке человека и является ли этот набор постоянным. На рубеже XIX и XX веков резко возрос интерес научного сообщества к природе наследственности. Хромосомная природа наследственности была доказана в предыдущем столетии, теперь ученым предстояло заняться непосредственно изучением самих хромосом. Тщательное исследование клеточного материала в лабораторных условиях привело ученого Винивортера в 1912 году к выводу о наличии в мужской клетке 47, а в женской – 48 хромосом [3]. Неправильный подсчет хромосом в тот период определялся техническим несовершенством приготовления лабораторного клеточного препарата. Запутанные хромосомные клубки препятствовали проведению анализа, а техника получения срезов приводила к тому, что готовые препараты содержали разрушенные митозы [6].

Важным шагом в развитии цитогенетики человека стало открытие в 1921 году Y-хромосомы американским ученым Теофилом Пейнтером. В ходе своих исследований он пришел к выводу, что клетка человека содержит 48 хромосом с разделением половых хромосом на женские XX и мужские XY.

Теофилус Пейнтер (1889–1969) родился в штате Вирджиния в религиозной семье преподавателя английской филологии колледжа Роанок (г. Салем). В связи со слабым здоровьем он получил домашнее образование, а затем закончил колледж Роанок по курсу химии и физики. Определив изучение химии как свое жизненное призвание, он в 1908 году становится студентом Йельского университета. Здесь он знакомится с профессором биологического факультета Л. Л. Вудруфом и получает разрешение посещать его лабораторию. Впервые в жизни Пейнтер начинает использовать микроскоп, изучая под руководством своего учителя бактерии, простейшие одноклеточные животные организмы и морские водоросли. Этот опыт серьезно повлиял на его решение сменить специализацию с химии на биологию.

Свою первую научную степень Пейнтер получает в 1913 г. Под руководством Александра Петрусевича он изучает технику цитологии, работая над диссертацией, посвященной



Генрих Вильгельм Вальдейер

сперматогенезу пауков. Накануне Первой мировой войны он переезжает в Европу и продолжает научную работу в лаборатории Теодора Бовери в Вюрцбурге, а затем на базе известной зоологической станции в Неаполе. В то время Бовери был одним из самых известных цитологов в мире. Изучение представителей подводного мира значительно продвинуло Пейнтера в области цитогенетики, и его следующая публикация была посвящена механизмам, задействованным в расщеплении оплодотворенной яйцеклетки посредством повторяющегося мейотического деления клеток [4].

Вернувшись в разгар Первой мировой войны в США, Пейнтер получает предложение занять академическую должность на факультете зоологии Техасского университета. С тех пор вся его научная и преподавательская деятельность связана с этим учебным заведением. В 1916 г. он призывается в действующую армию, а в 1919 г., выйдя в отставку в звании капитана военно-воздушных сил США, вновь возвращается к научной работе и преподавательской деятельности. Кроме курса цитологии, он в это время читает также курс сравнительной анатомии. Его научные интересы концентрируются на цитогенетических исследованиях сперматогенеза ящерицы *Anolis carolinensis*. Но вскоре он переходит к новой проблеме: набору хромосом млекопитающих и их морфологии, с особым вниманием к хромосоме, определяющей пол.

Anolis carolinensis





Совет факультета зоологии Техасского университета (1946 г.).
Теофилус Пейнтер – в первом ряду в центре

В факультетской зоологической лаборатории эмбриолог Карл Хартман занимался в это время изучением репродукции опоссума. Как вспоминал Пейнтер, «мясо опоссума было разложено по всей лаборатории». Это давало Пейнтеру прекрасную возможность перейти от изучения пресмыкающихся к цитологии млекопитающих [4].

В этот период не так много было известно о хромосомах млекопитающих, хотя уже возможно было предположить, что у млекопитающих, как у насекомых, имеется разделение на женские хромосомы XX и мужские XY. Исследования профессора Пейнтера доказали наличие Y-хромосомы у мужской особи опоссума. Случай помог ученому получить свежую ткань яичка человека. Один из его бывших студентов проходил медицинскую практику в приюте для душевнобольных, где, по словам Пейнтера, «по терапевтическим причинам время от времени производилась кастрация пациентов» [4]. Студент имел возможность законсервировать полученный образец ткани «в первые тридцать секунд или даже раньше после остановки крови после проведенной операции». «Мы, студенты, – пишет в своих воспоминаниях Бенгли Гласс, – активно обсуждали, что образцы ткани могли быть получены также из тюрьмы Хантсвилл, где проходили казни осужденных преступников. Но это были лишь сплетни» [4].

Изучению хромосомного набора человека предшествовала работа ученого в данной области на двух видах обезьян: *Brown Cebus* и *Old World Rhesus (Rhesus macacus)*. Сравнивая хромосомы млекопитающих и человека, он приходит

Rhesus macacus



Теофилус Пейнтер

к выводу о наличии у них общего фактора, определяющего пол особи. Однако количество хромосом человека оставалось по-прежнему неясным. Взяв за образец одну из «лучших» клеток, выявленную им в ходе своих исследований, Пейнтер приходит к заключению о наличии 48 хромосом в клетке человека. С тех пор на долгие годы в научном мире утвердилось ошибочное мнение, что кариотип человека содержит 48 хромосом. Вывод, к которому пришел ученый, вполне объясним несовершенством технологий кариотипирования клеток, которые были известны и применялись в 20-х годах прошлого века. Также материал, взятый у людей с ментальными расстройствами, мог содержать разное количество хромосом (и 47, и 48, и даже больше) и демонстрировать наличие транслокаций чаще, чем материал, взятый у обычных людей.

Спустя десятилетия Т. Хсю, известный цитогенетик, провел исследования некоторых оригинальных препаратов, при изучении которых Пейнтер пришел к ошибочному выводу о количестве хромосом в клетке человека. Он убедился в том, что в те годы сгруппировать хромосомы было столь же трудно, как и выделить с помощью микротонного ножа неповрежденную клетку.

В дальнейшем научные интересы профессора Пейнтера были связаны с классической генетикой. Он разрабатывает методы изучения строения хромосом слюнных желез дрозофилы *Drosophila melanogaster*. Результаты исследования были опубликованы в 1933 г.

Обращаясь к молодым ученым в конце жизни, профессор Пейнтер дал им совет не слишком увлекаться современными высокотехнологичными методами проведения научного анализа, а рассматривать изучаемую ими проблему в широком биологическом контексте, тщательно подбирать предоставляемый природой подходящий материал. Наиболее важным для ученого-исследователя он считал биологический, а не «пробирочный» подход.

В том же году Национальная академия наук США награждает его медалью Даниэля Жиро Эллиота, а в 1936 г. он получает докторскую степень. Вклад Пейнтера в развитие современной клеточно-молекулярной биологии был высоко оценен. В 1939 г. он отмечен званием заслуженного профессора Техасского университета, в 1940 г. становится президентом Американского общества зоологов, входит в состав правления Американского философского общества. Многие годы на посту ректора Техасского университета он совмещает научную деятельность с преподавательской. В 1969 г. Пейнтер получает награду за творческий подход в науке и педагогической деятельности, учрежденную Центром М. Д. Андерсона. На протяжении многих лет он является членом Академии наук США. Обращаясь к молодым ученым в конце жизни, профессор Пейнтер дал им совет не слишком увлекаться современными высокотехнологичными методами проведения научного анализа (радиоактивными изотопами, ауторадиографией и т. д.), а рассматривать изучаемую ими проблему в широком биологическом контексте, тщательно подбирать предоставляемый природой подходящий материал. Наиболее важным для ученого-исследователя он считал биологический, а не «пробирочный» подход [4].

50-е годы прошлого столетия были ознаменованы мощным прорывом в изучении клеточного строения человека. 22 декабря 1955 г. в 2 часа утра в лаборатории профессора Альберта Левана в г. Лунде (Швеция) ученым китайского происхождения Джо Хин Тио было совершено открытие, подтвердившее наличие в клетке человека 46 хромосом [5].

Джо Хин Тио (1919–2001) родился в Индонезии в семье китайского профессионального фотографа-портретиста. Именно в фотолаборатории отца будущий ученый начал фотографировать образцы изучаемых под микроскопом препаратов. Закончив колониальную школу со знанием трех иностранных языков, Тио поступает в сельскохозяйственный колледж, после окончания которого занимается селекцией картофеля, поставив научной целью выведение гибрида, устойчивого к наиболее распространенным заболеваниям. В 1942 г. он попадает на три года в японский концентрационный лагерь и благодаря случаю эмигрирует на борту парохода Красного Креста в Голландию, где получает стипендию для продолжения образования в Европе. Он изучает селекцию растений в Нидерландах и устанавливает научные контакты с группой ученых в Дании и Швеции. Всё летнее время он проводит в Институте генетики в г. Лунде в лаборатории Альберта Левана, впервые использовавшего колхицин для анализа хромосом. Леван убеждает Джо перейти от цитогенетики растений и насекомых к млекопитающим.

В 1948 г. Тио как известный ученый в области генетики растений приглашается испанским правительством работать по программе совершенствования растениеводства в провинции Сарагоса. В Испании он проводит 11 лет своей жизни, продолжая во время отпусков научную работу в лаборатории Левана. Это сотрудничество привело его к важному открытию – установлению истинного количества хромосом в клетке человека. Рассматривая в микроскоп образцы клеток легкого эмбриона, он четко определил наличие 46 хромосом в каждой клетке. Возбужденный своим открытием, ученый сразу же показал результаты своим шведским коллегам, которые посоветовали ему опубликовать их как можно скорее. Профессор Леван находился в это время в отпуске.

Drosophila melanogaster



Публикуя результаты исследований только под своим именем, Тио нарушил соглашение, действовавшее в европейских университетах. Оно закрепляло правило упоминать при публикации первым имя руководителя лаборатории, отмечая тем самым его помощь и научное руководство. Однако Альберт Леван встал на позицию признания открытия как достижения научной мысли, и статья была напечатана в скандинавском журнале «*Hereditas*» 26 января 1956 г. [5]. Известие об открытии Джо Хин Тио немедленно распространилось среди ученых, занимавшихся медицинской генетикой. На Международном конгрессе генетики человека, состоявшемся в Копенгагене в 1956 г., Герман Мюллер, нобелевский лауреат в области генетики, пригласил его продолжить работу в США. В 1957 г. Джо Хин Тио занимается научной работой в университете Колорадо, а затем принимает приглашение войти в научный коллектив Национального института здравоохранения США, где продолжает изучение хромосом применительно к психическим заболеваниям и лейкемии. В 1962 г. его вклад в развитие науки был отмечен наградой Джона Кеннеди, президента США [5].

Леонард Эндрю Шил, американский врач, и Джо Хин Тио



Трисомия 21: от гипотезы к открытию

Опираясь на достижения цитогенетики, к концу 50-х гг. ученые близко подошли к открытию хромосомной природы «монголизма» – трисомии 21-й пары хромосом.

Развитие науки предоставило возможность доказать гипотезу, выдвинутую в 1932 г. голландским офтальмологом и генетиком Петрусом Иоханом Варденбургом (1886–1979). Он писал: «Стереотипное повторение ряда признаков у монголоидов представляет собой особенно привлекательную проблему. Хотелось бы, чтобы цитологи проверили, не является ли это примером определенной хромосомной аберрации. А почему бы не предположить, что это может произойти и у человека, и почему, если хромосомная аберрация не приводит к смертельному исходу, она не могла бы вызвать конституциональную аномалию? Следовало бы когда-нибудь при монголизме исследовать, нет ли здесь “хромосомной недостаточности” или неразделения (“nondisjunction”), или, наоборот, хромосомной дупликации... Так или иначе, моя гипотеза имеет то преимущество, что ее можно проконтролировать и что ею можно было бы объяснить возможное влияние возраста женщины» (цит. по [1]).

Спустя 27 лет, в августе 1958 г., на Международном конгрессе генетиков в Монреале Жером Лежен впервые сделал заявление о наличии дополнительной хромосомы в 21-й паре, основываясь на изучении клеток «монголоидного» ребенка. Его сообщение было принято научным сообществом с интересом и известной долей скепсиса. Последовавшие за этим 26 января и 16 марта 1959 г. публикации в парижском журнале Академии наук, в которых были представлены результаты исследований, проведенных с участием трех и девяти детей, подтвердили наличие у «монголоидных» детей трисомии-21. Открытие Лежена ознаменовало появление новой дисциплины – цитогенетики человека.

Вышеупомянутые статьи были подготовлены Жеромом Леженом в соавторстве с его коллегами Раймоном Тюрпеном и Мартой Готье, вместе с которыми он на протяжении ряда лет работал в Париже в детской клинике Неклер. Каждый из них шел к открытию своим путем.

Раймон Тюрпен (1895–1998) принадлежал к поколению, прошедшему через испытания Первой мировой войны. Он только завершил свое медицинское образование, когда был в возрасте 20 лет мобилизован и отправлен на фронт, защищать крепость Верден. Военная служба оказала сильное влияние на будущего ученого. После победы, в 1921 г., он успешно проходит конкурс на замещение должности в интернатуре Парижского госпиталя. Он избирает специализацию в области педиатрии и принимает участие в проведении первой кампании по противотуберкулезной вакцинации детей, рожденных от инфицированных туберкулезом матерей. В 30-е гг., когда инфекционные болезни были взяты под контроль, он начинает заниматься наследственными заболеваниями. В 1941 г. доктор Тюрпен начинает преподавать генетику на медицинском факультете парижского университета. В 1958 г. он возглавляет там кафедру фундаментальной генетики и учреждает Институт прогенезиса (*Institute of Progenesis*).

Сначала в больнице Сент-Луи, а затем в госпитале Труссо Тюрпен начинает исследования этиологии синдрома Дауна («монголизма») и его клинических проявлений. Со своим сту-



Петрус Иохан Варденбург

дентом Александром Каратзали он собрал более сотни историй болезни семей с монголоидными детьми с особым вниманием к тем семьям, где детей с данной патологией было несколько [3].

Марта Готье вспоминает: «...проф. Тюрпен пытался выявить различия между врожденными пороками развития и приобретенными. В 1937 году он упомянул, что “монголизм” может быть вызван патологией хромосом, аналогичной мутации Барра у плодовых мошек (*Turpin et al. 1937*). Он был не первый или не единственный, кто выдвинул эту гипотезу, но дальше он не продвинулся в то время. Он обратился к образцам отпечатков пальцев, желая найти что-нибудь получше, продолжая свои исследования наследственной природы “монголизма”. В 1950 году в Лондоне исследователь Пенроуз (*Penrose, 1950*) больше склонялся в сторону триплоидии (*triploidy*), а не трисомии или моносомии. Ему удалось добыть образец ткани яичек от пациента, и он передал его Урсуле Митwoch (*Ursula Mittwoch*). Методика анализа и результаты были неопределенными; она пришла к выводу, что клетки имели “47 или 48 хромосом”, в то время как нормальными для человека считались 48 хромосом. Однако, по меньшей мере, триплоидия была исключена» [2].

В своих предположениях Раймонд Тюрпен также руководствовался выдвинутой в 1932 г. Варденбургом гипотезой о хромосомной дупликации или хромосомной недостаточности, приводящих к «монголизму».

До 1956 г. подвести под эту гипотезу научную доказательную базу было невозможно. По возвращении с конгресса генетиков в Копенгагене, где было официально признано наличие 46 хромосом в клетке человека, Тюрпен сразу же начинает поиск технологии, позволяющей подсчитать число хромосом при «монголизме».

До 1956 г. подвести под эту гипотезу научную доказательную базу было невозможно. По возвращении с конгресса генетиков в Копенгагене, где было официально признано наличие 46 хромосом в клетке человека, Тюрпен сразу же начинает поиск технологии, позволяющей подсчитать число хромосом при «монголизме».

Передовыми технологиями изучения строения клеток владела Марта Готье, молодой ученый, вернувшийся в Париж в 1956 г. после нескольких лет, проведенных в США в качестве стажера Гарвардского университета. «Замечательная опытная лаборантка научила меня всему, что было нужно знать о работе с культурами клетки, – вспоминает Марта Готье. – Все необходимые препараты хранились в холодильнике. Я узнала, как изучать культуры под микроскопом, как фотографировать их и проявлять фотографии. Я составляла карты больных и досье для биохимиков, работавших над сравнительным анализом уровней холестерина в фибробластах у детей и взрослых. Я заменяла руководителя лаборатории, когда та ушла в декретный отпуск. Я проводила часы в этой великолепной лаборатории на самом верхнем этаже здания. Я исследовала различные методики работы с культурами клетки и самые свежие данные в области кардиологии» [2].



Марта Готье на вручении ей в Посольстве Дании в Париже премии Prize Winslow за участие в работе над открытием трисомии-21 (слева – проф. Дебре, организатор мероприятия)

Марта Готье была пятым из шести детей в семье фермеров, проживавших к юго-западу от Парижа. Родители старались из всех сил дать детям образование. В 1942 г. Марта поступает на медицинский факультет Парижского университета, где уже училась ее старшая сестра Полетт. В 1944 г. Полетт была убита немецкими оккупантами.

Несмотря на военное время, Марта продолжает обучение и получает диплом врача. Ее дальнейшая профессиональная деятельность была связана с педиатрией. В послевоенной Франции женщине нелегко было преуспеть как в практической, так и в научной деятельности. Среди 80 кандидатов, зачисленных в ординатуру, были только две женщины. Полученные во время стажировки в Америке знания и работа под руководством профессора Тюрпена определили ее научный интерес: генетика человека. В то время цитологические исследования не получали достаточного финансирования со стороны государства. Воодушевленная достижениями своих коллег, ученых-цитогенетиков, Марта сразу же принялась за дело:

«Наконец мне удалось найти подходящее помещение: это была заброшенная бывшая лаборатория, где стояла велико-



Раймон Тюрпен

лепная (с моей точки зрения) мебель: холодильник, центрифуга и пустой шкаф с лабораторным микроскопом. Там еще со старых времен были подключены вода, газ и электричество: предел мечтаний! Мне оставалось только организовать все как следует. Однако мне не настолько везло, чтобы получить финансирование для моих исследований, и мне пришлось все делать за свой счет. Я решила сама взять кредит, чтобы приобрести всю необходимую дополнительную аппаратуру, пробирки, аппарат для дистиллированной воды и прочие нужные вещи. Я была настроена решительно и не отказалась от надежды добиться своего. Каждую неделю я готовила свежий экстракт эмбриона, полученный от 11-дневных куриных яиц, которые мне доставляли из Института Пастера. Для плазмы я использовала пункции крови петушка, которого купила на рынке и держала на заднем дворе нашего института. А человеческая сыворотка была лично моя – экономичная и надежная процедура. Все было запротоколировано и описано (Lejeune et al. 1960). У меня не было желания использовать легкие эмбриона или клетки костного мозга; вместо этого я использовала эксплантат (ткань, культивируемую вне организма) соединительной ткани, в которой я анализировала очень молодые клетки прямо на месте (*in situ*), перенося (трансплантируя) эксплантат, когда я чувствовала, что он уже достаточно вырос. Я никогда не применяла ни антибиотиков, ни колхицина потому, что боялась возможного отрицательного воздействия на целостность кариотипа (совокупности особенностей, числа и формы хромосом клетки). И не было никаких субкультур после применения фермента трипсина для того, чтобы предотвратить аномалии, возникающие *in vitro* через трансформированные клетки. Я считаю очень важным избежать любых форм артефакта (явления, наблюдаемого при исследовании объекта, но не свойственного этому объекту и искажающего результаты исследования), такого как непостоянные или вынужденные изменения хромосом. <...>

В конце концов, используя адаптации, я применила принцип промежуточных питательных сред, что дало результаты, прежде полученные Тио и Леваном (Tjio and Levan, 1956), но я использовала сывороточную основу для того, чтобы не нарушить мембрану клетки. И наконец, позволив срезам высохнуть, прежде чем пометать их, я получила результаты такие же, как описали Ротфельт и Симинович (Rothfelt and Siminovich, 1958). Никакого разрушения мембраны, как некоторые рекомендовали (Hsu and Pomerat, 1953). Таким образом, мои



Жером Лежен

лучшие образцы были в метакинезе (*prometaphase*), без нарушения клеточной мембраны, и, соответственно, они давали точную картину и прекрасные вытянутые хромосомы, которые легко спаривались и были совершенно целые. Конечно, было несколько неудач, пока я не получила эти результаты. У меня не было библиографических данных, только те заметки, которые я делала в Бостоне. Контрольные образцы, кото-

рые мне давали в соседнем хирургическом отделении, были получены в результате плановых хирургических операций на нормальных детях, и у них было 46 хромосом. Теперь у меня было два технических лаборанта, которые под моим руководством совершенствовали свое мастерство. Я передала им свой опыт и навыки» [2].

В 1957 году профессор Тюрпен добивается разрешения родителей и согласия хирургов на использование образцов биопсии кожных покровов «монголоидных» детей. Исследования велись учеными лаборатории параллельно. Первые фотографии полученных клеточных митозов были произведены Жеромом Леженом. После публикации первых работ в соавторстве с профессорами Леженом и Тюрпеном Марта Готье переходит в госпиталь Кремлин Бессетр в отделение детской кардиотерапии. Впоследствии она становится ведущим научным сотрудником института INSERM в Париже.

В историю исследований хромосомной природы синдрома Дауна вписано много имен ученых как всемирно известных, так и оставшихся в тени. Вклад каждого из них ценен уже тем, что их энтузиазм и научные потенциалы сливались в единый энергетический поток, который и привел к коренному повороту в изучении синдрома Дауна, открыв новую страницу его истории и показав следующему поколению ученых направление дальнейших исследований.

Литература

1. Синдром Дауна. Медико-генетический и социально-психологический портрет / под ред. Ю. И. Барашнева. М. : Триада-X, 2007. 280 с.
2. *Gautier M., Harper P. S.* Fifties anniversary of trisomy 21: returning to a discovery // *Human Genetics*. 2009. Vol. 126, № 2. P. 317–324. URL: <http://www.deepdyve.com/lp/springer-journals/fiftieth-anniversary-of-trisomy-21-returning-to-a-discovery-7r6hTP3UnC>
3. *Gilgenkrantz S., Rivera E. M.* The history of cytogenetics. Portraits of some pioneers // *Annales de Genetique*. 2003. Vol. 46, № 4. P. 433–442. URL: <https://www.msu.edu/~riverae/The%20History%20of%20Cytogenetics.pdf>
4. *Glass B.* Theophilus Shickel Painter, 1889–1969. A Biographical Memoir / National Academy of Sciences. Washington, D. C., 1990. URL: <http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/painter-theophilus-shickel.pdf>
5. *Wright P.* *Joe Hin Tjio.* The man who cracked the chromosome count // *The Guardian*. 2001. 11 December. URL: <http://www.theguardian.com/news/2001/dec/11/guardianobituaries.medicalscience>
6. Популярная медицинская энциклопедия. URL: <http://www.bibliotekar.ru/624-7/52.htm>

