

© Д.Паскалев, Д.Радоинова, Б.Галунска, 2011
УДК 612.826.33:92 Захарина Димитрова

Д. Паскалев¹, Д. Радоинова¹, Б. Галунска¹

ДОКТОР ЗАХАРИНА ДИМИТРОВА (1873–1940): ПИОНЕР В ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОСТРУКТУРЫ ЭПИФИЗА

D. Paskalev, D. Radoinova, B. Galunska

Dr. ZAHARINA DIMITROVA (1873–1940): A PIONEER IN RESEARCH OF THE PINEAL GLAND'S (CORPUS PINEALE) MICROSTRUCTURE

¹ Клиника нефрологии и диализа медицинского университета «Проф. Доктор Параскев Стоянов», г.Варна, Болгария

РЕФЕРАТ

Доктор Захарина Димитрова – малоизвестна как болгарский ученый, несмотря на то, что является пионером в области исследований морфологии шишковидной железы (эпифиза). Захарина Димитрова родилась в г. Рессен, в Македонии 26 ноября 1873 г. в семье болгарского политического деятеля. Она получила очень хорошее медицинское образование во Франции. Под руководством проф. М. Николаса она занималась исследованием структур эпифиза головного мозга. Результатом её работы явилось первое тщательное описание пинеалцитов – главных клеток шишковидной железы. Доктор Захарина Димитрова обратила внимание на наличие характерных вакуолей в ядрах этих клеток и сделала предположение о связи своей находки с возможной эндокринной функцией. В настоящее время известно, что пинеалциты ответственны за выработку гормона мелатонина. 27 февраля 1901 г. она с отличием окончила медицинскую школу в г. Нанси (Франция) и защитила диссертацию доктора медицины на тему «Recherches sur la structure de la glande pineale chez quelques mammiferes» (Исследование структуры шишковидной железы у некоторых млекопитающих). Работа получила самые высокие оценки, золотую медаль медицинской школы и была напечатана в журнале *La Nevraxe Journal* (vol. 2, 1901, 257–361). Впоследствии эта статья цитировалась в работах таких известных ученых, как например, один из основоположников учения о нейросекреции проф. Баргманн. После возвращения в Македонию и последующего переезда в Болгарию доктор Захарина Димитрова занялась успешной медицинской практикой в Сливене и Пазарджике. В последнее десятилетие своей жизни знаменитый болгарский клиницист принимала самое активное участие в благотворительной деятельности, оказывая финансовую поддержку беженцам и поддерживая образование через различные организации. Доктор Захарина Димитрова умерла 14 апреля 1940 г.

Ключевые слова: доктор Захарина Димитрова, шишковидная железа, морфология, история медицины.

ABSTRACT

Dr. Zaharina Dimitrova is a still forgotten Bulgarian scientist who did ground breaking research in the field of histology of the pineal gland. Born in Ressen, Macedonia on 26th November 1873, in the family of Bulgarian leader, Dimitrova left to study Medicine in France. Under the supervision of Prof. M. Nicolas, she researched the fine structure of epiphysis cerebri and for the first time made an accurate description of the pinealocytes – the main cells of the gland. Dr. Zaharina Dimitrova pointed out the characteristic vacuoles in the nuclei of the cells and related the finding with a possible endocrine function. At present, it is known that the pinealocytes produce the hormone melatonin. On February 27, 1901 she graduated with honors from the Medical School in Nancy, France, and published her PhD thesis «Recherches sur la structure de la glande pineale chez quelques mammiferes». Her highly acclaimed work was awarded the Gold Medal from the Medical School and published in *La Nevraxe Journal* (vol. 2, 1901, 257–361). The article was consecutively cited by many scientific luminaries such as Prof. Bargmann, one of the founders of neurosecretion. After returning to Macedonia, and consequently relocating to Bulgaria, Dr. Zaharina Dimitrova established a successful medical practice in the cities of Sliven and Pazardjik. During the last ten years of her life, the famous Bulgarian physician was actively involved in charitable work providing financial support to refugees and supporting education through various organizations. Dr. Zaharina Dimitrova died on April 14, 1940.

Key words: Dr. Zaharina Dimitrova, pineal gland, morphology, history of medicine.

Имя доктора Захарины Димитровой не найти ни в Болгарской энциклопедии, ни в Краткой Болгарской энциклопедии, равно как и в других изданиях, содержащих имена знаменитых и не очень знаменитых болгарских врачей. А ведь всего лишь

чуть более века назад она завершила фундаментальный труд о шишковидной железе (эпифизе) и секреции мелатонина. В наши дни современная наука использует мелатонин в борьбе со старением, бессонницей, рядом гормональных нарушений, окислительным стрессом и др. [1, 2]. Известные ученые ссылались на диссертацию З. Димитровой в своих работах. Кроме того, она была удостоена

Д.Паскалев. 9002, Болгария, Варна, ул. Марин Дринов, 55. Клиника нефрологии и диализа медицинского университета. Тел. +359 887765313; e-mail: dobrinpaskalev@yahoo.com

золотой медали за свои достижения в области медицины [3, 4].

Краткая история исследования шишковидной железы и её функции

Общепризнано, что автором первого наиболее точного описания шишковидной железы был знаменитый римский врач Клавдий (Клариссимус) Гален из Пергамона (129–200 г. н. э.). Он сообщал, что анатомам знаменитой Александрийской школы также был известен этот орган. Гален назвал железу «*conarium*» из-за внешнего сходства с шишкой или шишковидной верхушкой сосновой ветви, этим же и обусловлено латинское название, *corpus pineale* (от лат. *pinus* – сосна). Гален одним из первых обнаружил и документировал накопление небольших по размеру частиц в шишковидной железе, известных как *aservuli* – мозговой песок (от лат. *aservus* – накопление) или *sabula* (от лат. *sabulum* – крупнозернистый песок). Долгое время ученые считали, что «мозговой песок» тесно связан с рядом психических заболеваний. Эти идеи получили еще более широкое распространение после того, как французский философ Рене Декарт (1596–1650) провозгласил то, что шишковидная железа является треном души в человеческом теле [5, 6].

Шишковидная железа развивается как концевой нарост на эпителиальном. Филогенетическим предшественником этого маленького органа является третий глаз, обнаруженный у ряда рептилий (*Reptilia*), который отчасти ответствен за пигментацию [7]. В 1958 г. А. Lerner продемонстрировал, что экстракт, полученный из шишковидной железы быка, вызвал побледнение кожи лягушек, вследствие действия мелатонина [5, 8]. В 1963 г. мелатонин был официально признан гормоном [5, 7]. Мелатонин вырабатывают основные клетки эпифиза – пенеалоциты [5, 6]. В 1901 г. З.Димитрова впервые детально описала эти клетки [9].

Доктор Захарина Димитрова: жизнь и работа

Доктор З. Димитрова родилась 26 ноября 1873 г. в Рессене, Македония, на тот момент входившем в состав Турецкой империи. По решению, принятому на конгрессе в Берлине в 1878 г., эта область оставалась под управлением Турции, даже после того, как соседние регионы получили независимость. Это обстоятельство оказало сильное влияние на жизнь талантливой болгарской женщины. Уроженцем Рессена был и Семеон Радев (1879–1967), знаменитый болгарский историк и дипломат. Он был чрезвычайным послом Болгарии и представлял её интересы во многих странах, таких как

Румыния (Бухарест, 1913–1916), Швейцария (Берн, 1916–1917), Нидерланды (Гаага, 1920–1921), США (Вашингтон, 1925–1933), Великобритания (Лондон, 1935–1938) и Бельгия (Брюссель, 1938–1940). С. Радев, имеющий отдаленное отношение к доктору З.Димитровой, описывал их родной город Рессен как прекрасную долину «лежащую на высоте 960 метров над уровнем моря, со всех трех сторон окруженную высокими горами и простирающуюся далеко на юг до озера Преспа... Он (Рессен) особенно прекрасен весной, когда цветут многочисленные сады и вишневые деревья, раскрашивая живописные луга в разные цвета, над которыми поднимаются нарциссы, распространяя свой гипнотический аромат. Здесь земля плодородия...» [10].

Доктор З. Димитрова происходит из старинного болгарского рода с древними традициями. Её дед по отцовской линии, Вельо, принимал участие в борьбе с Османской империей за национальную и религиозную свободу. В 1848 г. он стал членом первой Болгарской православной общины (епархии) в Стамбуле. Позднее, в 1871 г. он был избран представителем Охрид-Преспанской епархии с тем, чтобы принять участие в Национальном собрании [10]. Симеон Радев далее излагал историю семьи Димитровой в своей книге «*Ранние Воспоминания*»:

«Я должен упомянуть и других политических деятелей, разделявших всеобщий патриотизм, однако избегавших постоянно быть на глазах у всех. Одним из них был Мичо Вельов, сын деда доктора З.Димитровой Вельо, о чьей роли в решении вопросов церкви в Стамбуле я уже писал. Высокий, несколько сутулый, со сдержанным, в известной степени угрюмым характером, он держался особняком. Все, кто знали его, восхищались его мудростью... одна из дочерей Мичо Вельова, Захария (Захарина), окончила медицинскую школу в Ненси, и за свои блестящие достижения была удостоена золотой медали. Рессен может гордиться тем, что он дал болгарской нации первую в Болгарии женщину-врача» [10].

Доктор З.Димитрова (рис. 1) окончила Болгарскую высшую женскую школу в Тессалониках в Греции и отправилась в Россию изучать акушерство. Жажда знаний привела её во Францию, в г. Нанси, где в 1895 г. она поступила в медицинскую школу. Одним из её преподавателей был проф. М.Николас. Международную известность ему принесла работа по гистологии и эмбриологии кишечного эпителия и механизмам абсорбции [4]. 27 февраля 1901 г. З. Димитрова с отличием закончила обучение. Её диссертация «*Recherches sur la structure de*



Рис. 1. Доктор З. Димитрова при окончании медицинской школы.



Рис. 2. Доктор З. Димитрова во время работы врачом в Болгарии.



Рис. 3. Майор П. Димитров – муж З. Димитровой.

la glande pineale chez quelques mammiferes» была отмечена почетной наградой Факультета Медицины и золотой медалью с её именем. Позднее её тщательно выполненные интересные работы были опубликованы в известном Бельгийском журнале La Nevraxe (1901, 2, 257–361).

Во время обучения доктора З. Димитровой в медицинской школе в Нанси проф. М.Николаас включил ее в команду исследователей, представил для изучения обширную коллекцию шишковид-

ных желез млекопитающих, включая и человеческие, а также обеспечил ей возможность любых исследований в своей лаборатории. Она использовала современный, для того времени, метод импрегнации для окраски клеток нервной ткани, впервые примененный лауреатами Нобелевской премии Камилло Гольджи (1843–1926) и Сантьяго Рамон Кахалом (1852–1934) [4]. Впервые в своей диссертации доктор З.Димитрова тщательно образом описала главные клетки шишковидной железы –



Рис. 4. Аптека мужа З. Димитровой.

Пазарджикъ, 20 априль 1940 год. Брой 541

ВЗЕМЕТЕ СИ БЕЛЕЖКА
 Всяка който започва да строи нова сграда, или извършва ремонт на съществуваща такава, преди да изложат работата на майстор — задължително да се отнесе до съседното дружество на местността, откъдето ще получи белажка за право сподобяване на майстора. Тази белажка ще бъде прилагана към заявлението (подписано от стопанина и майстора) до техническата инспекция при общината или окръга на което ще се извърши разрешително за строежа. На несоблюдащите се с горното стопанина и майстора ще се съставят актове за глобаване.

Цвета Ив. Генова
 няма да приеме на именован си ден.

Лазаръ Дъ Касабоъ
 не може да приеме на именован си ден — Връбнице

КАРАКОМЛИА Г. ХРИСТОВИЧЪ
 няма да приема на именован си ден.

20 годишна обществена дейност.
 Нашите сгражденици Миланъ Ат. Балабановъ, дългогодишен почетен председател и председател на Пазарджикското дружество за издигане на Пазарджик, през текущата 1940 година навършва 20 години като организирал редовен член на сградното дружество, от които 18 години е бил избираем със абсолютното мнозинство за председател на дружеството

† Д-ръ ЗАХАРИНА П. ДИМИТРОВА ПОЧИНА.
 На 14 т. м. към 11 часа почина след дълго и мъчително боледуване Д-ръ Захарина П. Димитрова, родена на 26 ноември 1879 год. въ гр. Ресенъ — Македония. Първоначалното си и прогимназиално образование получила в родния си град, а сръбно в Солунската девин гимназия. Младата македонска душа, жаждна за образование, не се успокоява съ това, заминава за Русия да следва акушерство съ висшето, че тяна т. ще бъда най полезна на своите съотечественици, но като донесе много жертви на нежестивото. Но след резимисъл, тя се убеждава, че ще бъде по-полезна като зъварщи медицинка и следва да го посие престо въ Русия т. заминава и се установява въ гр. Нанси — Франция и постъпва въ медицинския факултет, който завършва въ 1901 год. съ блестящи успѣхъ. Докторската и десертация е представлявала истински научен труд, поради което бива отличена въ едно научно медицинско списание въ Белия. След завършването се явява конкурсъ за изпит по Анатомия и Хистология, където взема конкурса, но като чуждено място не ѝ е било дадено, въ звѣна на което получаве орденъ за отличие отъ медицинския факултет. Младата дѣвкери се завръща въ България, където се омъжва и съ мѣжа си добър патриотъ, който по това време е бил военен инженер, занимаватъ въ Македония, единично да дѣвкери става, а друга да инженерстава и да бъда полезна на съотечественицитъ на покойната, но безъ да се съобразяватъ съ законитъ на Тур-

ция — че жени не могатъ да бъда дѣвкери, следъ което, се завръща въ България и постъпва като солидаторъ въ Сливненската дѣвкери болница, където останала на служба 7 години. Въ 1910 год. семейство П. Димитровъ се настѣна въ Пазарджикъ и покойната се настѣна на частна практика въ нашия град. Като дѣвкери въ града ни тя проявява истинско съчетение на човѣкъ и дѣвкери къмъ Жолитъ, като винаги е била отзивчива къмъ страдащата имъ, като едни е изкувала, и други е поучавала. Вънъ отъ всичко това, тя не е останала чужда и на обществения животъ въ Пазарджикъ. Членка на Женското просѣбно благотворително дружество, където семейство Димитрови е едни отъ голѣмитъ дарители. Финанси дѣрания отъ по 5 и 10,000 лева въ града ни има много отъ сждото семейство. Дългогодишна Председателка е била на Македонско-женско просѣбно благотворително дружество. Въ нейния домъ сж отгледани няколко възпитаници, които получили висше образование съ средства на семейство Димитрови. Покойната и до последния моментъ не престана да се интересува отъ обществения животъ въ града и отъ сждбата на родния си край. Съ смъртъта на Д-ръ Захарина Димитрова пазарджикитъ дѣвкери губятъ единъ свой колега, бедитъ, единъ отъ своитъ покровители и добър учител по опазване на здравето имъ а просѣбитъ дружества една голѣма дѣржавка. Богъ да я прости.

Рис. 5. Некролог доктору З.Димитровой в газете «Podem» (Пазарджик).

пинеалциты. Она описала их как продолговатые или шишковидные клетки с множеством цитоплазматических гранул и с большим светлым, эксцентрично расположенным ядром. Кроме того, молодые ученые впервые документировали наличие специфических для пинеалцитов вакуолей в ядре [9]. Позже проф. А.Хаджийолов дал им название – «нуклеарные сферы Димитровой» [6]. Чаще всего эти вакуоли появляются в пубертатном периоде, достигая размеров 4-5 мк и окрашиваются в синий цвет при окраске методом Манна (эозин – метиленовый синий) [6]. Сейчас известно, что эти вакуоли (сферы) представляют собой цитоплазматические включения в ядре, включающие мембраны гранулярного эндоплазматического ретикула. Подобные включения характерны также для других клеток внутренней секреции при их активации. Доктор З.Димитрова считала их крайне интересными: «Если само наличие гранул достаточно для отнесения клеток к классу железистых, то шишковидные клетки являются, по-крайней мере, железистыми клетками если ни чем то ещё» [9].

Научная работа доктора З.Димитровой частично была представлена на одном из конгрессов Французской Анатомической Ассоциации проф. П.Петковым и проф. Е.Легером – генеральным секретарем Ассоциации и деканом факультета анатомии Университета в Нанси [4]. Материалы диссертации доктора З.Димитровой нашли свое место в ставших классическими учебниках знаменитого болгарского профессора Ассена И. Хаджийолова (1930–1998) – заведующего кафедрой гистологии и эмбриологии медицинского факультета в Софии [6]. Диссертация доктора З. Димитровой более 30 раз цитировалась в публикациях доктора Баргманна, одного из отцов-основателей учения о нейросекреции [4].

Учитывая важность, качество и время проведения исследований, доктор З. Димитрова с полным правом может считаться первым болгарским ученым-гистологом [4].

К сожалению, после возвращения в Македонию доктор Димитрова не смогла не только продолжить свои многообещающие исследования, но и заниматься практической медициной. В то время Македония все еще оставалась под турецким владычеством, и женщинам не разрешалось работать врачами. В связи с этим ей пришлось уехать в

Софию. Успешно пройдя строгий государственный экзамен, она получила право заниматься практической медициной в Болгарии [4].

С 1901 по 1910 г. доктор З. Димитрова работала в г. Сливене, где вышла замуж за военного фармаколога майора Панайота Димитрова (рис.3, рис.4). Её семья переехала в Татар-Пазарджик – городок на юге Болгарии, где она работала школьным и районным врачом, а впоследствии занялась частной практикой. В 1930 г. Димитрова оставила практику из-за болезни. 14 апреля 1940 г. доктора Захарины Димитровой не стало (рис. 5) [4]. В течение последних 10 лет жизни Димитрова принимала самое активное участие в благотворительной деятельности, возглавляя благотворительную организацию «Budna Makedonka» и женскую организацию «Prosveta». Посредством благотворительной деятельности доктор З. Димитрова и её семья оказывали помощь многим домам престарелых и роддомам. Они также поддерживали беженцев и их детей, нуждающихся в финансовой помощи для их образования. Один из самых красивых городских фонтанов в Пазарджике, носящий имя «Гиргана», воздвигнут при финансовой помощи З. Димитровой и её мужа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Galunska B, Tchervenkov T, Paskalev D et al. Melatonin and oxidative stress: some effects in patients on hemodialysis. *Nephrology Forum of Varna* 2009, 1, 38-43
2. Velkov ZA, Velkov YZh, Galunska BT et al. Melatonin: Quantum-chemical and biochemical investigation of antioxidant activity. *Europ J Med Chem* 2009; 44:2834-2839
3. Obituary. Dr. Zaharina P. Dimitrova died. In newspaper «Podem» (Pazardjik), No. 541, 20. April 1940
4. Petkov P, Kanev A. World-wide famous, little known in Bulgaria. *Asklepios*. 2004; XVII: 184-186
5. Nordio M. Melatonin – myth and reality. *Bolid Edition, Sofia*, 2005; 127
6. Hadjiyolov AI. *Histology and Embryology. Medicina i Fizkultura Edition, Sofia*, 1973; 444-448
7. Voss H. *Grundriss der normalen Histologie und mikroskopischen Anatomie (Neu bearbeitet von G. Geyer)*. VEB Georg Thieme, Leipzig, 1977; 267
8. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y et al. Isolation of melatonin, pineal factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958; 80:2587
9. Dimitrova, Z. Recherches sur la structure de la glande pineale chez quelques mammiferes. *La Nevraxe* 1901; 2: 257 – 361
10. Radev S. In: *Early memories*. Streletc Edition, Sofia, 1994; 18-79

Поступила в редакцию 31.01.2011 г.
Принята в печать 09.02.2011 г.