

Фотостабильность растворов димегина, фотодитазина и радахлорина

© И.В. Багров, А.В. Дадеко, В.М. Киселев[✉], Т.Д. Муравьева, А.М. Стародубцев

Государственный оптический институт им. С.И. Вавилова,
199034 Санкт-Петербург, Россия

[✉]e-mail: kiselevvm21@gmail.com

Поступила в редакцию 30.08.2018 г.

Проведено сравнительное исследование фотостабильности порфиринового и хлориновых фотосенсибилизаторов. Показано, что более высокая фотостабильность димегина по сравнению с фотодитазином и радахлорином определяется как различием их химической природы, так и свойствами повышенной агрегации порфириновых красителей по сравнению с хлориновыми, приводящей к эффективному образованию в растворе димеров и комплексов более высокого порядка.

DOI: 10.21883/OS.2019.02.47199.260-18

Введение

Многие фотосенсибилизаторы, такие как порфирины, хлорины и фталоцианины, применяемые в фотодинамической терапии, обладают низкой фотостабильностью, т.е. активно разрушаются под действием света [1]. По этой причине механизм фотообесцвечивания (фотодеградации) фотосенсибилизаторов является объектом интенсивных исследований. Однако, несмотря на то, что данные красители уже используются в фотодинамической терапии, до сих пор нет полного понимания причин отличия фотостабильности у фотосенсибилизаторов различной природы. Так, в работе [2] отмечено, что процесс фотодеградации у порфиринов, хлоринов и бактериохлоринов различается. В одинаковых условиях эксперимента порфирины окисляются с образованием продуктов, представляющих собой боковые заместители, сохраняя при этом порфириновое кольцо, в то время как облучение хлоринов и бактериохлоринов вызывает разрушение непосредственно порфиринового кольца, вследствие чего данные вещества теряют свойства фотосенсибилизаторов. Представленные в работе [2] результаты свидетельствуют о более высокой устойчивости порфиринов к фоторазрушению. Окисление порфиринов и хлоринов в растворах фотосенсибилизаторов происходит как при взаимодействии с синглетным кислородом в качестве основного механизма, так отчасти и со свободными радикалами [3,4].

В ряде исследований было показано, что фотодеградация и фотодинамическая активность в значительной степени зависят от агрегированности фотосенсибилизатора и от его химической структуры [5–8]. Также важными факторами, определяющими эффективность фотодеградации и фотодинамической активности фотосенсибилизатора, являются полярность и pH среды [9].

Наиболее удобным методом оценки фотодеградации фотосенсибилизаторов является измерение изменения спектра их оптического поглощения под воздействием облучения [10–12]. Поскольку для большинства порфиринов наиболее удобной длиной волны облучения

является область в пике Соре, изучение фотодеградации проводят при облучении в этой области спектра. С применением этого метода в настоящей работе выполнены сравнительные исследования фотостабильности димегина, фотодитазина и радахлорина по аналогии с проведенными ранее исследованиями основных фотофизических свойств димегина, фотодитазина и радахлорина [13] для выявления наиболее перспективных свойств димегина как фотосенсибилизатора в области фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностики.

Материалы и методика эксперимента

При проведении исследований в качестве фотосенсибилизаторов, как и в работе [13], применялись димегин и фотодитазин в виде лиофильно высушенных порошков, изготовленных в Институте биохимии имени А.Н. Баха РАН, и радахлорин в виде водного 0.35%-раствора для внутривенного введения „Радахлорин®“, фирма „Рада-Фарма“, Москва. В качестве растворителей фотосенсибилизаторов в процессе исследований использовались дистиллированная вода, фосфатный буфер (водный раствор Na_2HPO_4 и K_2HPO_4 , pH 7.0 и pH 7.4), а также этанол, который применялся для прямого наблюдения генерации синглетного кислорода в растворе путем регистрации его люминесценции на $\lambda = 1270 \text{ nm}$.

При изучении свойств фотосенсибилизаторов применялись флуоресцентный и спектрофотометрический методы. Источниками оптического возбуждения фотосенсибилизаторов служили светодиодные устройства с длинами волн излучения в диапазоне 395–405 nm, описание которых приведено в [13]. Растворы фотосенсибилизаторов при облучении источником оптического возбуждения были в кварцевой кювете $10 \times 10 \times 40 \text{ mm}$, которая между циклами облучения помещалась в измерительный отсек спектрального прибора для измерения изменения спектра поглощения раствора под воздействием облучения. Изменение спектра поглощения исследуемого раствора химической ловушки под воздействием облучения

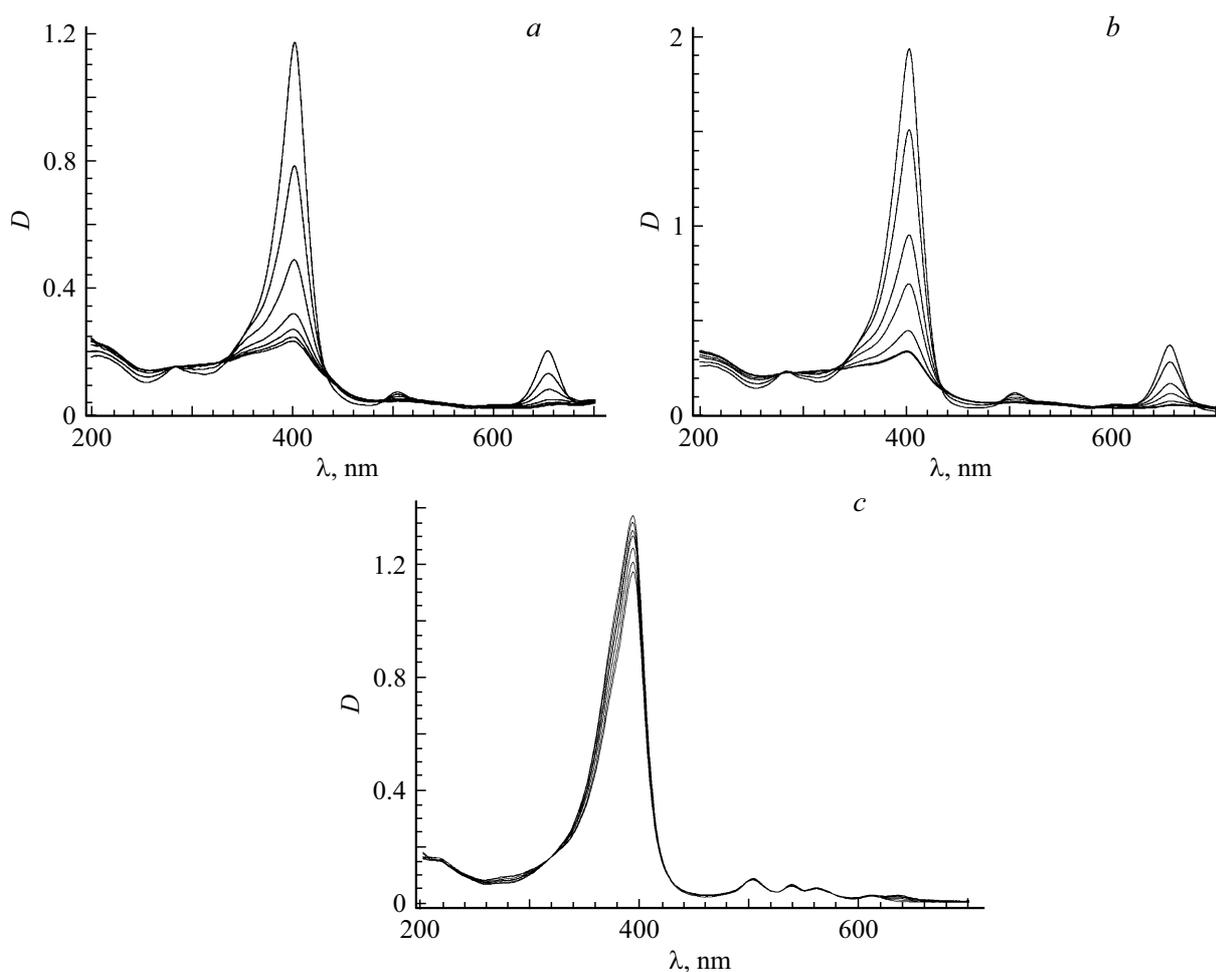


Рис. 1. Деградикация фотосенсибилизаторов: радахлорина (а), фотодитазина (b) и димегина (с) при облучении растворов на $\lambda_m = 400$ nm (плотность мощности 250 mW/cm^2), концентрация растворов 10^{-5} М (время облучения: сверху вниз 0, 10, 20, 30, 40 и 60 s).

раствора измерялось с применением спектрофотометра Shimadzu UV-3600.

При регистрации люминесценции синглетного кислого (СК) из объема исследуемого раствора в процессе облучения его светодиодной матрицей применялась схема эксперимента из работы [13]. В качестве спектрального прибора использовался ИК спектрометр SDH-IV с приемной InGaAs-линейкой.

Результаты эксперимента и их обсуждение

Низкая фотостабильность фотодитазина и радахлорина была отмечена при изучении эффективности генерации СК с разными фотосенсибилизаторами в работе [13], в которой наблюдалось заметное снижение максимума поглощения этих фотосенсибилизаторов на длине волны 395–405 nm, соответствующего пику Соре, при облучении раствора излучением в этом спектральном

диапазоне. Низкая фотостабильность фотодитазина и радахлорина была отмечена и в работе [1].

Достаточно наглядно понижение концентрации для трех растворов исследуемых фотосенсибилизаторов в фосфатном буфере при их облучении на длине волны 395–405 nm ($\lambda_m = 400$ nm) представлено на рис. 1.

На рис. 2 представлены соответствующие зависимости изменения концентрации димегина, фотодитазина и радахлорина в растворе фосфатного буфера, полученные на основе результатов, приведенных на рис. 1. Из приведенного рисунка видно, что концентрация димегина меняется незначительно со временем облучения, в то время как у фотодитазина и радахлорина наблюдается резкое снижение концентраций, что указывает на интенсивное разрушение фотосенсибилизаторов под действием облучения и, как следствие, на их низкую фотостабильность. Для фотодитазина похожие результаты были получены в работе [14]. Хотя в работах [3,15] по измерению затухания флуоресценции радахлорина под воздействием непрерывного облучения на $\lambda = 405$ nm

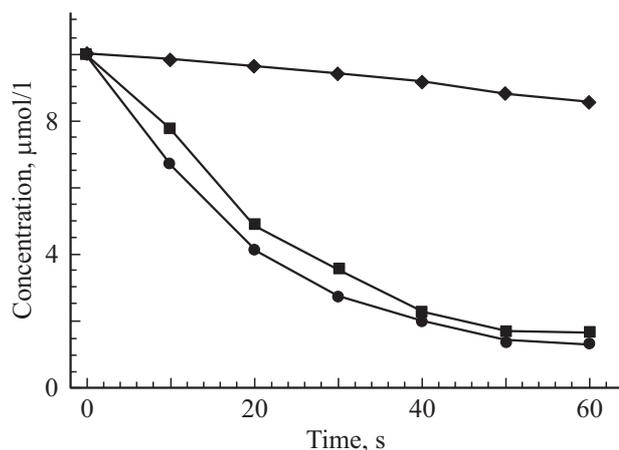


Рис. 2. Изменение концентрации радахлорина (кружки), фотодитазина (квадраты), димегина (ромбы) в растворе фосфатного буфера (pH 7.0) при облучении на $\lambda_m = 400$ nm.

такого активного фотообесцвечивания раствора не наблюдалось. Возможной причиной такого различия может, по-видимому, быть достаточно заметная, но не учитываемая в работах [3,15] флуоресценция фрагментов от разрушения исходного фотосенсибилизатора.

Как уже отмечалось выше, элементом, разрушающим молекулы фотосенсибилизатора при облучении их видимым светом, является СК, поэтому можно сделать вывод о корреляции результатов изучения фотостабильности с результатами по эффективности генерации СК. Чем выше наработка СК, тем эффективнее должно идти окисление и разрушение фотосенсибилизатора.

В работе [16] вслед за работой [2] был сделан вывод, что, скорее всего, причина столь существенной разницы в фотостабильности исследуемых фотосенсибилизаторов может крыться в различии их химической структуры.

Как известно, димегин, в основе химической структуры которого лежит порфириновое кольцо, относится к циклическим ароматическим аминам, характеризующимся высокой симметрией. Такая симметрия, вероятно, определяет относительно низкую реакционную способность димегина в отношении СК. В свою очередь, фотодитазин и радахлорин являются хлоринами — производными порфиринов, у которых прогидрирована одна углерод-углеродная двойная связь пиррольного цикла, что вызывает нарушение симметрии порфиринового кольца этих фотосенсибилизаторов. Следствием нарушения симметрии электронного облака молекулы может являться снижение ее устойчивости к внешним воздействиям, в том числе и к облучению светом, что приводит к фотодegradации молекулы. Ароматическая природа порфириновых соединений в данном случае предопределяет их более высокую фотостабильность по сравнению с хлоринами.

Однако данный вывод при всей его справедливости, по-видимому, нельзя признать абсолютным, так как, например, на рис. 3, *a* для раствора димегина в фосфатном буфере наблюдается не такая уж высокая фотостабильность по сравнению с рис. 1, *c*, а на рис. 3, *b* показано, что фотостабильность раствора димегина существенно зависит от концентрации раствора (исходные оптические плотности нормированы на единицу). Далее, если сопоставить рис. 1, *c* и рис. 3, *a*, то можно заметить, что при различии в 10 раз указанной концентрации растворов аналогичного соотношения для оптической плотности растворов не наблюдается. На самом деле оптическая плотность раствора на рис. 1, *c* в полтора раза меньше той, которая должна бы быть при строгом соответствии с указанной концентрацией раствора. Этот факт, по-видимому, надо связать с неполным растворением димегина в растворе или, другими словами, с присутствием в растворе агрегированных форм фотосенсибилизатора,

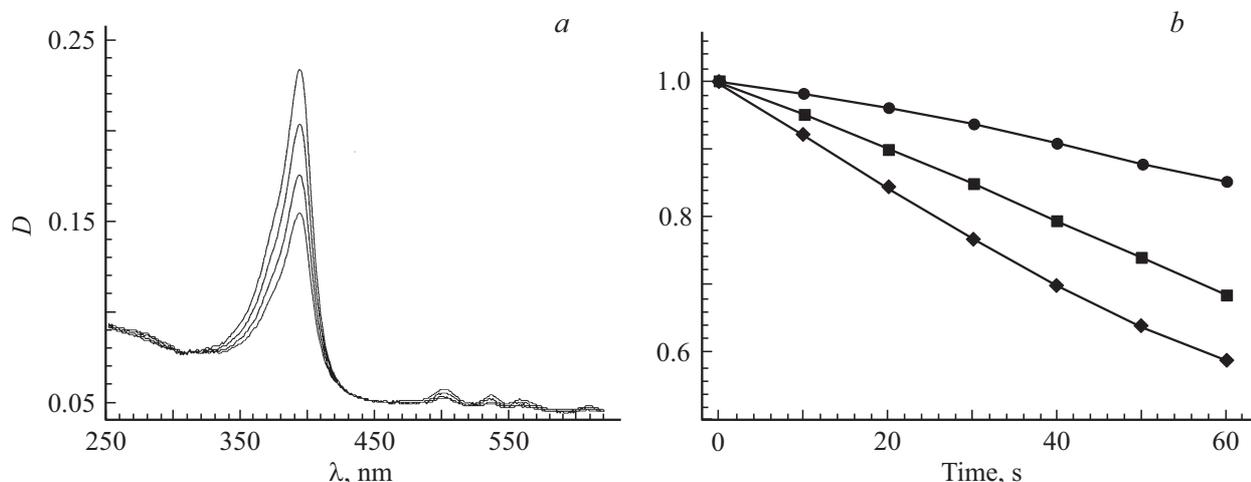


Рис. 3. (а) Деградация раствора димегина с концентрацией 10^{-6} М, время облучения (сверху вниз) 0, 20, 40, 60 с; (б) зависимость оптической плотности димегина от времени при облучении на $\lambda_m = 400$ nm с плотностью мощности 250 mW/cm^2 для концентраций раствора 10^{-6} (ромбы), $3 \cdot 10^{-6}$ (квадраты), 10^{-5} М (кружки).

эффективность которых в генерации СК заметно ниже, чем у отдельных молекул в молекулярном растворе.

Аналогичное объяснение различия в скоростях фототрансформации для радахлорина и фотодитазина по сравнению с фотосенсибилизатором „Foscan“ было дано в работах [1,8,17], а для трех других фотосенсибилизаторов — в работе [9], также связанное авторами с высокой долей агрегатов в растворе, которые замедляют фотоокислительный процесс, препятствуя образованию СК.

Еще более высокую фотостабильность димегин показывает в этаноле, как это видно на рис. 4, что, по-видимому, связано с той же самой причиной (растворимостью), которая была отмечена для водных растворов.

Агрегация порфиринов и их аналогов, являющаяся в большинстве случаев результатом π – π -взаимодействия их тетрапиррольных макроциклов, давно стала объектом обширных исследований [18]. Данное явление приводит не только к уменьшению растворимости порфиринов [19], но и к изменению их фотофизических и оптических свойств [19,20], которые для данных объектов еще относительно мало изучены [21].

Интересно сравнить фотостабильность димегина в этаноле, измеренную с применением двух различных методик — регистрацией понижения оптической плотности раствора в процессе его облучения (рис. 4) и наблюдением эффективности генерации СК раствором димегина при его облучении светодиодной матрицей в максимуме пика S_{ore} . Соответствующие зависимости по генерации СК в ИК области спектра на переходе ${}^1\Delta_g - {}^3\Sigma_g$ ($\lambda = 1270$ nm) представлены на рис. 5. Время экспонирования в каждом отдельном цикле облучения составляло 2 s, последовательные измерения проводились с трехминутным интервалом, что позволяло избежать нагревания раствора и тем самым не занижать интенсивность сигнала люминесценции. Первое, на что следует обратить внимание на приведенном рисунке, это более низкая фотостабильность, измеренная по генерации СК, в сравнении с фотостабильностью, измеренной по оптической плотности раствора (рис. 4), в примерно одинаковых условиях облучения растворов. Это можно объяснить более высокой плотностью мощности излучения, а кроме того, наработкой тушителей СК в процессе облучения раствора, которые при измерениях фотостабильности димегина по уменьшению оптической плотности в явном виде не проявляются. Однако, как видно из рис. 5, они в конечном итоге могут влиять на эффективность процесса ФДТ, в котором СК играет ключевую роль. Хотя в водных растворах эти тушители могут и не проявиться, поскольку вода является очень сильным тушителем СК. Второе, что следует отметить на рис. 5, это существенно более высокая фотостабильность раствора фотодитазина в этаноле по сравнению с водными растворами, что, возможно, опять связано с влиянием растворимости фотосенсибилизатора в этаноле.

Для проверки предположения о влиянии агрегатов на фотостабильность димегина в водном растворе был

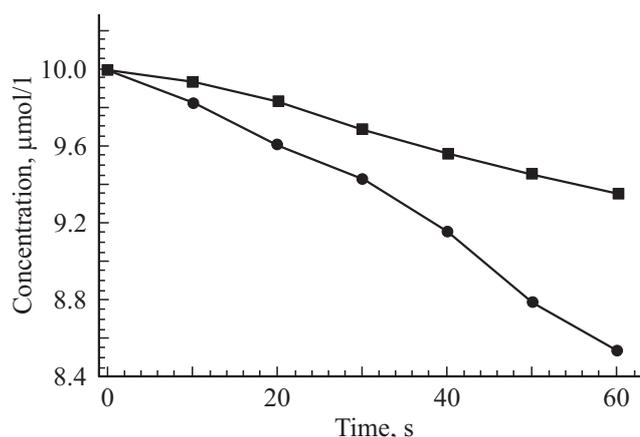


Рис. 4. Изменение концентрации димегина при облучении на $\lambda_m = 400$ nm с плотностью мощности 250 mW/cm^2 для разных растворителей: вода pH 7 (кружки), этанол (квадраты).

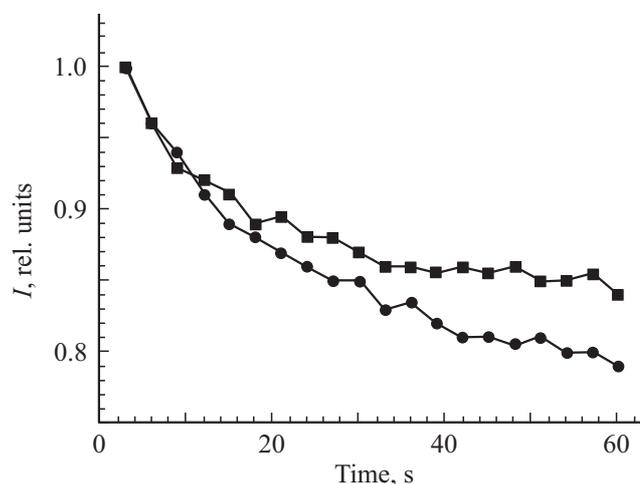


Рис. 5. Изменение интенсивности люминесценции СК в растворах димегина (квадраты) и фотодитазина (кружки) в этаноле при облучении светодиодной матрицей на длине волны 405 nm с плотностью мощности излучения 0.89 W/cm^2 .

проведен контрольный эксперимент, в процессе которого исходная оптическая плотность раствора $D = 1.38$, наблюдаемая на рис. 1, с, с помощью перемешивания в течение 15–20 min при одновременном повышении температуры раствора до $\sim 80^\circ\text{C}$ была увеличена до $D = 1.77$ (рис. 6, a). Таким образом, количество агрегатов в растворе было уменьшено. После этого с этим раствором были проведены измерения изменения оптической плотности раствора при его облучении на $\lambda_m = 400$ nm с плотностью мощности 250 mW/cm^2 . Соответствующие сравнительные результаты по понижению оптической плотности растворов для двух исходных значений оптической плотности приведены на рис. 6, b (начальные значения оптических плотностей нормированы на единицу). Повышение оптической плотности раствора димегина за счет его разагрегации, как видно

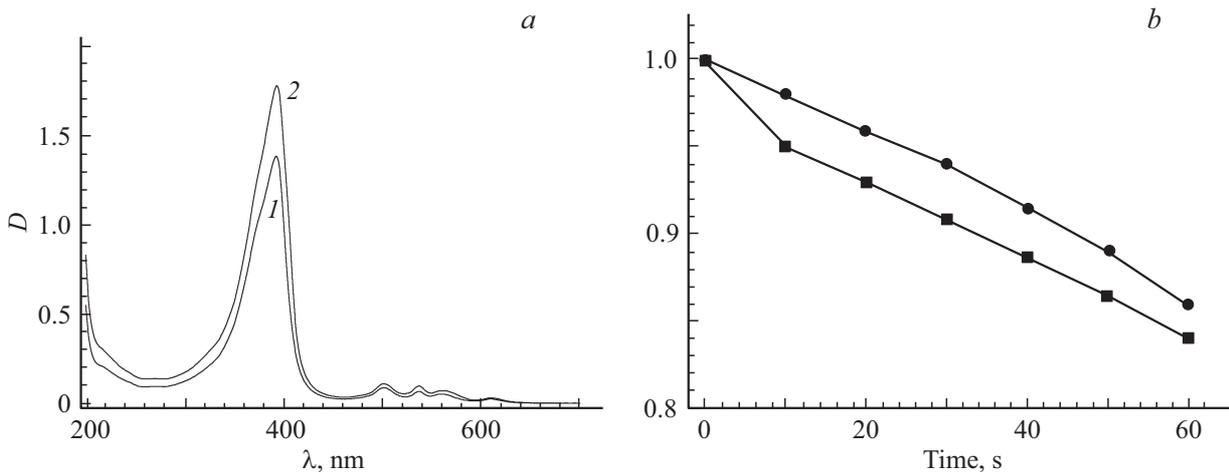


Рис. 6. (а) Спектр поглощения раствора димегина 10^{-5} М до (1) и после (2) частичной разагрегации; (б) зависимость интенсивности деградации димегина от времени облучения на $\lambda_m = 400$ nm с плотностью мощности 250 mW/cm^2 для двух исходных оптических плотностей раствора: 1.38 (кружки), 1.77 (квадраты).

на рис. 6, б, привело к понижению фотостабильности раствора, хотя и не столь существенному, поскольку содержание агрегатов в растворе осталось еще довольно высоким.

Разагрегация раствора димегина при его нагревании, как видно на рис. 6, а, приводит не только к повышению максимума поглощения в пике Соре, но и к увеличению амплитуды левого крыла спектрального профиля поглощения, которое, как известно [19,20,22], может быть отнесено к поглощению димеров. Таким образом, нагревание раствора приводит к повышению концентрации не только мономеров, но и димеров, однако эти выводы нуждаются в дальнейших более детальных исследованиях.

Наблюдаемое понижение фотостабильности при разагрегации раствора может быть интерпретировано следующим образом. В соответствии с выражением для интенсивности сигнала люминесценции СК [23]:

$$I = \gamma k_r \tau \Phi (1 - 10^{-D}) I_{\text{ex}},$$

где k_r — константа скорости излучательного перехода на длине волны 1270 nm, I_{ex} — интенсивность оптического возбуждения, γ — постоянный коэффициент, определяемый оборудованием, τ — время жизни синглетного кислорода в растворе, D — оптическая плотность раствора на длине волны возбуждения, Φ — квантовый выход генерации СК, повышение оптической плотности раствора должно приводить к увеличению сигнала люминесценции СК, а следовательно, и эффективности его наработки. Чем выше наработка СК, как уже было отмечено выше, тем интенсивнее должен идти процесс окисления фотосенсибилизатора, способствуя понижению фотостабильности раствора. Если принять во внимание отношение $(1 - 10^{-1.77}) / (1 - 10^{-1.38}) = 0.983 / 0.958 = 1.026$,

то получим результат, наблюдаемый на рис. 6. Понижение фотостабильности напрямую связано с повышением оптической плотности раствора и ростом наработки СК. Во сколько раз выросла наработка СК, во столько раз падает фотостабильность раствора. Следовательно, разагрегация раствора усиливает фотосенсибилизационные свойства димегина, что ведет к понижению фотостабильности раствора, а высокая агрегация, наоборот, к повышению фотостабильности, т.е. устойчивости к оптическому облучению. Иначе говоря, высокая агрегация раствора, во-первых, исходно заметно занижает возможную начальную эффективность генерации СК, а, во-вторых, с другой стороны, в определенной степени поддерживает этот уровень генерации, способствуя частичному восстановлению потерь концентрации молекул димегина в растворе при его облучении. Этот вывод, кроме того, подтверждает, что структура агрегатов наночастиц может заметно влиять на их реакционную способность [24,25].

Таким образом, в дополнение к выводу, сделанному ранее в работах [2,16], можно сделать еще один вывод, по-видимому, не менее важный — кажущаяся, на первый взгляд, высокой фотостабильность димегина объясняется серьезными проблемами с его растворимостью и, как следствие, с высокой концентрацией агрегатов в исследуемых растворах. При этом, однако, надо признать, что совокупность агрегатов в растворе в данном случае для фотостабильности раствора выполняет определенную положительную функцию, так как представляет собой своего рода резервуар, за счет которого в процессе термодинамической релаксации восстанавливается концентрация молекул димегина в растворе взамен деградировавших при взаимодействии с СК.

Для водных растворов фотодитазина и радахлорина роль агрегатов не столь очевидна, как это видно на рис. 7, на котором представлена зависимость интенсив-

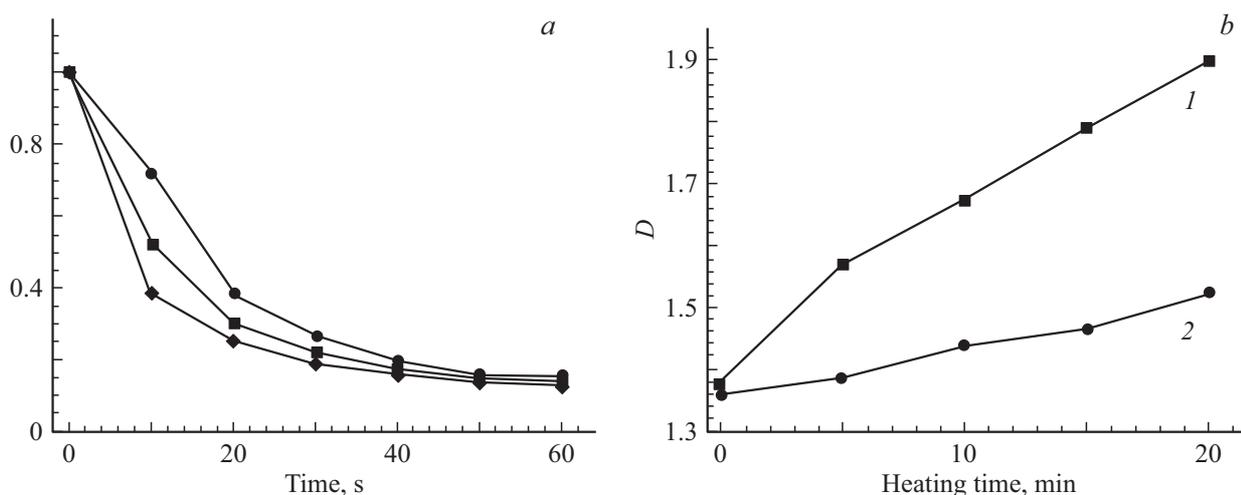


Рис. 7. (а) Зависимость оптической плотности фотодитазина от времени при облучении на $\lambda_m = 400$ nm с плотностью мощности 250 mW/cm^2 для концентраций раствора 10^{-6} (ромбы), $3 \cdot 10^{-6}$ (квадраты), 10^{-5} М (кружки); (б) влияние нагревания растворов димегина (1) и фотодитазина (2) на оптическую плотность.

ности деградации фотодитазина от концентрации раствора при облучении на $\lambda_m = 400$ nm с плотностью мощности 250 mW/cm^2 , а также показано влияние нагревания растворов димегина и фотодитазина с заданной весовой концентрацией 10^{-5} М до $\sim 80^\circ\text{C}$ при непрерывном перемешивании на оптическую плотность растворов. Для деградации растворов фотодитазина на рис. 7, а наблюдается небольшое различие на начальных этапах облучения раствора с примерно одинаковым конечным итогом разрушения фотосенсибилизатора. Заметной поддержки от агрегатов не видно. Этот результат подтверждается рис. 7, б, на котором показано повышение оптической плотности растворов вследствие их разагрегирования при нагревании. Для фотодитазина роль агрегатов значительно ниже, чем для димегина. Для радахлорина эффективность деградации даже несколько выше, чем у фотодитазина (рис. 1, а и рис. 2), а роль агрегатов примерно такая же, как у фотодитазина, что удовлетворительно коррелирует с аналогичными измерениями, представленными ранее в работах [1,17].

Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что наряду с более благоприятствующей фотостабильности раствора порфириновой химической природой димегина в сравнении с хлориновыми фотосенсибилизаторами фотодитазином и радахлорином имеет место и прямая зависимость фотостабильности димегина от его концентрации. На этой основе сделано предположение о том, что более высокая фотостабильность димегина по сравнению с фотодитазином и радахлорином обусловлена в том числе высокой концентрацией агрегатов в растворе, способствующих восстановлению исходной концентрации молекул димегина взамен деградировав-

ших в процессе его облучения. При этом, однако, повышенная агрегация димегина заметно ослабляет его фотосенсибилизационные свойства.

Полученные результаты показывают также, что физико-химические характеристики растворов фотосенсибилизатора, такие как агрегация, должны учитываться при установлении идеальной дозиметрии в процессе ФДТ, так как более агрегированный фотосенсибилизатор в соответствии с работой [26] требует значительно более длительное время для накопления в пораженной биоткани.

Список литературы

- [1] Ferreira J., Menezes P.F.C., Kurachi C., Sibata C., Allison R.R., Bagnato V.S. // *Laser Phys. Lett.* 2008. V. 5. N 2. P. 156.
- [2] Bonnett R., Martínez G. // *Organic Lett.* 2002. V. 4. N 12. P. 2013.
- [3] Beltukova D.M., Semenova I.V., Smolin A.G., Vasyutin-skii O.S. // *Chem. Phys. Lett.* 2016. V. 662. N 1. P. 127.
- [4] Chekulayeva L., Shevchuk I., Chekulayev V., Jäälaid R. // *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* 2002. V. 51. N 1. P. 49.
- [5] Rotomskis R., Streckyte G., Bagdonas S. // *J. Photochem. Photobiol. B.* 1997. V. 39. N 2. P. 167.
- [6] Kostka M., Zimcik P., Miletin M., Klemnera P., Kopecky K., Musil Z. // *J. Photochem. Photobiol. A.* 2006. V. 178. P. 16.
- [7] Menezes P.F.C., Melo C.A.S., Bagnato V.S., Imasato H., Perussi J.R. // *Laser Phys.* 2004. V. 14. N 9. P. 1.
- [8] Ferreira J., Menezes P.F.C., Kurachi C., Sibata C.H., Allison R.R., Bagnato V.S. // *Laser Phys. Lett.* 2007. V. 4. N 10. P. 743.
- [9] Menezes P.F.C., Imasato H., Bagnato V.S., Sibata C.H., Perussi J.R. // *Laser Phys.* 2009. V. 19. N 7. P. 1457.
- [10] Yu C., Xu S., Chen S., Zhang M., Shen T. // *J. Photochem. Photobiol. B.* 2002. V. 68. N 2–3. P. 73.

- [11] Tscirch J., Dillert R., Bahnemann D., Proft B., Biedermann A., Goer B. // Res. Chem. Intermed. 2008. V. 34. P. 381.
- [12] Киселев В.М., Евстропьев С.К., Стародубцев А.М. // Опт. и спектр. 2017. Т. 123. № 5. С. 798; Kiselev V.M., Evstropiev S.K., Starodubtsev A.M. // Opt. Spectrosc. 2017. V. 123. N 5. P. 809–815.
- [13] Багров И.В., Дадеко А.В., Киселев В.М., Муравьева Т.Д., Стародубцев А.М. // Опт. и спектр. 2019. Т. 126. № 2. С. 162.
- [14] Correa J.C., Bagnato V.S., Imasato H., Perussi J.R. // Laser Phys. 2012. V. 22. N 9. P. 1387.
- [15] Бельтюкова Д.М., Васютинский О.С., Глазов А.Л., Семенова И.В., Смолин А.Г. // Опт. и спектр. 2017. Т. 122. № 2. С. 252; Beltukova D.M., Vasyutinskii, Glazov A.L., Semenova I.V., Smolin A.G. // Opt. Spectrosc. 2017. Vol. 122. N 2. P. 229.
- [16] Дадеко А.В., Муравьева Т.Д., Стародубцев А.М., Горелов С.И., Добрун М.В., Крисько Т.К., Багров И.В., Белоусова И.М., Пономарев Г.В. // Опт. и спектр. 2015. Т. 119. № 4. С. 617; Dadeko A.V., Muraveva T.D., Starodubtsev A.M., Gorelov S.I., Dobrun M.V., Krisko T.K., Bagrov I.V., Belousova I.M., Ponomarev G.V. // Opt. Spectrosc. 2015. V. 119. N 4. P. 633–637.
- [17] Ferreira J., Menezes P.F.C., Sibata C.H., Allison R.R., Zucoloto S., Castro de Silva O. Jr., Bagnato V.S. // Laser Phys. 2009. V. 19. N 9. P. 1932.
- [18] Snow A.W. // The Porphyrin Handbook / Ed. by Kadish K.M., Smith K.M., Guillard R. Elsevier Science. 2003. V. 17. P. 129–176.
- [19] Lange S.J., Sibert J.W., Barrett A.G.M., Hoffman B.M. // Tetrahedron. 2000. V. 56. P. 7371.
- [20] Zhang X.-F., Xi Q., Zhao J. // Polyhedron. 2010. V. 29. P. 3394.
- [21] Ластовой А.П., Авраменко Г.В. // Макрогетероциклы. 2013. Т. 6. С. 137.
- [22] Terdale S., Tantray A. // J. Molecular Liquids. 2017. V. 225. P. 662.
- [23] Spiller W., Kliesch H., Wöhrle D., Hackbarth S., Röder B., Schnurpfeil G. // J. Porph. Phthaloc. 1998. V. 2. P. 145.
- [24] Damoiseau X., Tjibel F., Hoebeke M., Fontaine-Aupart M.-P. // J. Photochem. Photobiol. 2002. V. 76. P. 480.
- [25] Hotze E.M., Bottero J.-Y., Wiesner M.R. // Langmuir. 2010. V. 26. P. 11170.
- [26] Menezes P.F.C., Imasato H., Ferreira J., Bagnato V.S., Sibata C.H., Perussi J.R. // Laser Phys. Lett. 2008. V. 5. P. 227.