

## Применение MALDI-TOF масс-спектрометрии для идентификации возбудителей микозов

Р.С. Суркова, Т.Н. Шаров, Н.В. Половец, А.В. Липницкий, А.А. Муругова

ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Волгоград

## The use of MALDI-TOF mass-spectrometry for the identification of pathogens of mycoses

R.S. Surkova, T.N. Sharov, N.V. Polovets, A.V. Lipnitsky, A.A. Murugova

Federal Government Health Institution «Volograd Plague Control Research Institute» of Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd

### Аннотация

В обзоре литературы представлены современные данные о преимуществах и недостатках идентификации возбудителей микозов с помощью метода MALDI-TOF масс-спектрометрии. Преимуществами данного метода являются высокая точность полученных результатов, простота проведения анализа, а также возможность определить показатели чувствительности к антифунгальным препаратам. Ограничения в использовании метода связаны с отсутствием референсных масс-спектров многих микромицетов в базах данных и стандартизированных протоколов подготовки культур микромицетов для проведения MALDI-TOF масс-спектрометрии. Дополнительные сложности возникают при идентификации возбудителей особо опасных микозов в связи с ограниченной представленностью референсных масс-спектров в базах данных. При разработке унифицированных протоколов подготовки образцов необходимо также учитывать фазу роста диморфных микромицетов.

### Ключевые слова

MALDI-TOF MS, масс-спектрометрия, идентификация, микозы.

### Summary

Here we review modern data on the advantages and disadvantages of identifying mycoses pathogens using the MALDI-TOF mass spectrometry method. The advantages of this method are the high accuracy of the results obtained, the simplicity of the analysis, and the ability to determine the indicators of sensitivity to antifungal drugs. Limitations in using the method are associated with the lack of reference mass spectra of many micromycetes in the databases and standardized protocols for preparing micromycete cultures for MALDI-TOF mass spectrometry. Additional difficulties arise in the identification of pathogens of especially dangerous mycoses due to the limited representation of reference mass spectra in databases. When developing unified protocols for sample preparation, it is also necessary to take into account the growth phase of dimorphic micromycetes.

### Keywords

MALDI-TOF MS, mass-spectrometry, identification, mycoses.

### **Введение**

Идентификация клинически значимых микромицетов представляет собой сложную задачу. При использовании традиционных методов – микроскопического и культурального – интерпретация результатов в значительной степени определяется квалификацией исследователя. Иммунологический метод не обладает высокой

чувствительностью и специфичностью. Молекулярно-генетический метод включает много этапов анализа и характеризуется повышенными требованиями к организации рабочих зон [1]. Поэтому, наряду с традиционными, широкое применение получил физико-химический метод исследований – MALDI-TOF масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS), преимуществами которого

являются: высокая скорость и относительная простота проведения анализа, точность полученного результата. В клинических лабораториях MALDI-TOF MS используют для идентификации возбудителей микозов и выбора эффективной стратегии лечения [2].

В работе рассмотрены современные возможности применения метода MALDI-TOF MS для идентификации этиологических агентов микозов.

### **Этапы проведения MALDI-TOF MS при идентификации возбудителей микозов**

В настоящее время одним из наиболее развивающихся направлений в определении видовой принадлежности микроорганизма является MALDI-TOF MS [3].

MALDI-TOF MS (Matrix Assisted Laser Desorption / Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с времяпролетным разделением) – физико-химический метод исследования состава вещества путем ионизации молекул аналита в присутствии матрицы (например, альфа-циано-4-гидроксикоричная кислота) с последующей регистрацией масс-спектра [4, 5, 6].

Определение видовой принадлежности осуществляется путём сравнения масс-спектра белков исследуемого штамма с коллекцией спектров референсных микроорганизмов известных видов из базы данных. Принадлежность микроорганизма к определённому виду или роду проводится на основании степени соответствия масс-спектров [7, 8].

Процедура идентификации возбудителей микозов методом MALDI-TOF MS включает в себя несколько этапов: получение чистой культуры микромицета [9], подготовка проб [10], нанесение образца на подложку [11], проведение исследования и анализ полученных спектров протеинового состава клеток микроорганизма [12].

По сравнению с бактериями, грибы обладают более толстой клеточной стенкой, поэтому для ее деструкции требуется механическое воздействие, например, использование гомогенизатора или/и добавление стеклянных шариков, которые при центрифугировании повреждают клетки микромицетов [13].

При интерпретации масс-спектров необходимо учитывать фазу развития гриба (дрожжевая или мицелиальная), морфологические характеристики самого возбудителя и возможные

изменения в таксономической принадлежности микроорганизма [14].

В настоящее время коммерчески доступны три основные платформы MALDI-TOF MS для идентификации этиологических агентов микозов в практических лабораториях: Andromas (Andromas SAS, Париж, Франция), Bruker Biotyper (Bruker Daltonics, Бремен, Германия) и Vitek MS (bioMérieux, Marcy l'Etoile) (Франция) [15].

Базы данных масс-спектров протеинового состава клеток микромицетов постоянно пополняются, что облегчает и ускоряет диагностику возбудителей микозов [16]. Помимо идентификации, метод MALDI-TOF MS позволяет в короткие сроки определить профиль резистентности выделенного штамма, что имеет основополагающее значение для обеспечения быстрой и эффективной антимикробной терапии, особенно в случаях развития диссеминированных форм микозов [17].

### **Идентификация дрожжеподобных грибов методом MALDI-TOF MS**

Дрожжеподобные грибы вызывают микозы кожи и не редко приводят к развитию диссеминированной формы заболевания, особенно у пациентов с иммунодефицитными состояниями. Наиболее частыми этиологическими агентами микозов среди представителей дрожжеподобных грибов являются микромицеты родов *Candida* и *Cryptococcus* [18, 19].

Метод MALDI-TOF MS эффективен для быстрой идентификации представителей *Candida albicans* и родственных видов. Данный метод позволяет дифференцировать между собой *C. albicans* и *C. dubliniensis*, кроме того, результаты исследования показали, что вид *C. albicans* состоит из нескольких подвидов – *C. glabrata*, *C. nivariensis* и *C. bracarensis* [20], которые также можно идентифицировать с помощью метода MALDI-TOF MS.

MALDI-TOF MS позволяет дифференцировать близкородственные виды *C. parapsilosis*, *C. metapsilosis* и *C. orthopsilosis*, входящие в состав псилосокомплекса, которые ранее возможно было определить только с помощью молекулярно-генетических методов. При проведении MALDI-TOF MS таких редких видов как *C. inconspicua*, *C. rugosa* и *C. norvegensis*, точность анализа снижается, так как они обладают тесной филогенетической связью [21].

*Candida auris* – дрожжеподобный микромицет, который был впервые описан сравнительно недавно (в 2009 г.). Опасность, связанная с

*C. auris*, заключается в его множественной лекарственной устойчивости, которая характеризуется резистентностью к трем и более группам антимикотических препаратов. По этой причине инвазивный кандидоз, вызванный *C. auris*, трудно поддается терапии и сопровождается высокой летальностью. Особую проблему *C. auris* представляет сложность ее дифференциальной диагностики. Использование только культурального метода и биохимических тестов зачастую приводит к ошибкам идентификации до вида. «Золотым стандартом» диагностики инфекции, вызываемой *C. auris*, являются два метода – MALDI-TOF масс-спектрометрия и ПЦР [22, 23].

С помощью метода MALDI-TOF MS проведены исследования по определению чувствительности грибов рода *Candida* к флуконазолу [24]. В результате сравнения масс-спектров штаммов *Candida spp.* было выявлено, что мутация в гене *fks* обуславливает сниженную восприимчивость к антимикотическим препаратам группы эхинокандина, включая каспифунгин [25, 26].

В отличие от *Candida spp.*, в базах данных представлено мало референсных спектров для определения микромицетов рода *Cryptococcus*. По сравнению с биохимическими методами, идентификация представителей видов *C. neoformans* и *C. gattii* с помощью метода MALDI-TOF MS показывает низкую эффективность. Samacho E. et al. объясняют это тем, что данные патогены обладают полисахаридной капсулой и содержат меланин, что затрудняет экстракцию клеточных белков и повышает уровень неинформативных шумовых сигналов в масс-спектрах. Совершенствование этапов пробоподготовки для микромицетов *Cryptococcus spp.* позволит в дальнейшем повысить эффективность использования метода MALDI-TOF MS для идентификации возбудителей криптококкоза и внести дополнительные референтные масс-спектры в базы данных для расширения возможностей диагностики микромицетов [27, 28].

Особенностями MALDI-TOF MS при определении микромицетов в дрожжевой фазе роста являются отсутствие масс-спектров некоторых видов в базах данных и сложности при проведении пробоподготовки, связанные с разрушением плотной клеточной стенки дрожжей для извлечения белков. Тем не менее, в клинической лабораторной практике этот метод нашел широкое применение, так как об-

ладает такими преимуществами как быстрота проведения анализа и точность получаемых результатов [29, 30].

### Идентификация мицелиальных грибов методом MALDI-TOF MS

Мицелиальные грибы вызывают поражения кожи, подкожно-жировой клетчатки, слизистых оболочек, зрительного и слухового аппарата, костей, суставов, а также внутренних органов (бронхолегочная система, печень, селезёнка, сердце, сосуды, ЖКТ, почки, ЦНС) с развитием сепсиса [31].

Для мицелиальных грибов характерны различия в фенотипе в зависимости от условий роста, продукции вторичных метаболитов и количества мицелия или конидий, которое взято для выделения чистой культуры. Эти факторы затрудняют идентификацию возбудителей и анализ масс-спектров [32], поскольку международные базы данных содержат недостаточно референсных спектров клеток мицелиальных грибов. Возможным решением данной проблемы служит внесение в базы данных масс-спектров микромицетов, полученных на разных сроках культивирования [33, 34].

В отдельную группу можно выделить грибы, которые в составе клеточной стенки содержат черный пигмент – меланин. Трудности в идентификации темноокрашенных микромицетов методом MALDI-TOF MS связывают с тем, что темные пигменты могут ингибировать образование масс-спектров. Избежать подобных ошибок возможно при использовании жидких питательных сред, в которых образование пигмента подавляется [35].

В международных базах данных наиболее широко представлены масс-спектры микромицетов видов *Rhizopus*, *Lichtheimia*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Syncephalastrum* и *Cunninghamella* [36, 37].

На примере грибов рода *Aspergillus* показана взаимосвязь качества получаемых масс-спектров и сроков культивирования. Установлено, что при исследовании образцов культур микромицетов, находящихся на стадии споруляции, которая характеризуется формированием дифференцированных гифов, на масс-спектрах отмечается большее количество информативных масс-пиков, чем при взятии материала на начальной стадии роста, отличающейся преобладанием вегетативных гиф [38].

Грибы *Fusarium spp.* мало изучены с помощью метода MALDI-TOF MS. По данным литературы,

исследования микромицетов этого рода сосредоточены на разработке стандартной процедуры пробоподготовки, которая бы улучшила выделение протеинов из клеток [39].

Таким образом, особенностями процесса определения мицелиальных грибов методом MALDI-TOF MS является зависимость информативности полученного результата от степени дифференциации морфологических структур и отсутствия необходимого количества спектров микромицетов в международных базах данных.

### Идентификация диморфных грибов методом MALDI-TOF MS

К группе диморфных грибов относят возбудителей кокцидиоидомикоза, гистоплазмоза, бластомикоза и паракокцидиоидомикоза, а также эндемического пенициллиоза (таларомикоза) и споротрихоза. Представители данной группы существуют в сапротрофной (мицелиальной) фазе в окружающей среде (при температуре 24–28°C) и в паразитической (дрожжеподобной) фазе (при температуре 37°C) [40].

Основной проблемой при идентификации возбудителей особо опасных микозов с помощью метода MALDI-TOF MS является недостаточная представленность масс-спектров этих этиологических агентов в базах данных [41]. В литературе имеются единичные сообщения о создании собственных баз референтных масс-спектров диморфных микромицетов и использовании их в идентификации микромицетов.

При создании собственной базы данных масс-спектров дрожжевой и мицелиальной фаз вида *H. capsulatum* Valero C. et al. пришли к выводу, что более надежные результаты идентификации получены для мицелиальной фазы. Это связывают с неполной конверсией ряда штаммов в дрожжевую фазу и необходимостью дополнительных манипуляций, направленных на увеличение экстракции белка из дрожжевой клетки [42, 43].

Patel R. оценил систему Bruker для идентификации 39 изолятов *T. marneffeii*. Первоначально, штаммы не были идентифицированы, и лишь после расширения базы за счет включения 21 масс-спектра *T. marneffeii*, все образцы в мицелиальной и дрожжевой фазах были идентифицированы до уровня вида [14].

Sanguinetti et al. также показана возможность определения до вида на основе различия в строении рибосомальных белков таких медицински

значимых микромицетов как *Sporothrix globosa* и *T. marneffeii* [44, 45].

Rychert et al. с помощью базы данных Vitek MS провели успешную идентификацию штаммов *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis/posadasii*, *Histoplasma capsulatum* и *Sporothrix schenckii complex* [44].

Шаровым Т.Н. с соавт. разработан протокол пробоподготовки клеток *Coccidioides* для проведения MALDI-TOF масс-спектрометрии. Он включает в себя этапы обработки образцов трифторуксусной кислотой и ацетонитрилом [46]. Показано, что добавление в образец стеклянных шариков и использование гомогенизатора на этапе пробоподготовки позволило повысить качество получаемых масс-спектров за счет более эффективного разрушения клеточной стенки микромицетов и экстракции белковых компонентов из клеток грибов.

De Almeida et al. показали, что система Bruker с разработанной пользовательской базой данных может идентифицировать *Paracoccidioides brasiliensis* и *Paracoccidioides lutzii* [47].

### Заключение

MALDI-TOF масс-спектрометрия постепенно переходит в разряд рутинных методов идентификации грибов и может составить конкуренцию традиционным методам, опережая их по скорости получения результатов и простоте выполнения. Этот метод показал свою эффективность при идентификации дрожжевых микромицетов, однако определение видовой принадлежности мицелиальных и диморфных грибов пока менее эффективно по причине их структурных особенностей, а также из-за периодических изменений в их таксономии.

Главными недостатками MALDI-TOF масс-спектрометрии являются необходимость использования дорогостоящего оборудования для проведения исследования и отсутствие в необходимом количестве масс-спектров многих клинически значимых микромицетов. Стоит подчеркнуть, что в базах данных имеется ограниченное количество масс-спектров грибов, поэтому необходимо постоянное обновление и дополнение существующих коммерческих информационных систем, предоставляемых вместе с масс-анализаторами. Это в значительной степени может способствовать проведению точной и быстрой идентификации данных микроорганизмов, а значит и более эффективной диагностике вызываемых ими заболеваний.

## Литература

- Jung K., Kim Y. Rapid and robust MALDI-TOF MS techniques for microbial identification: a brief overview of their diverse application. *J. Microbiol.* 2018; 56(4). 209-216. doi: 10.1007/s12275-018-7457-0.
- Wang J., Wang H., Cai K. et al. Evaluation of three sample preparation methods for the identification of clinical strains by using two MALDI-TOF MS systems. *J. of Mass spectrometry.* 2021; 56(2). e4696. doi: 10.1002/jms.4696.
- Zvezdanova M.E., Arroyo M.J., Mendez G. et al. Implementation of MALDI-TOF mass spectrometry and peak analysis: application to the discrimination of *Cryptococcus neoformans* species complex and their interspecies hybrids. *O Fungi (Basel).* 2020; 6(4). 330. doi: 10.3390/jof6040330.
- Ning Y., Yang W., Zhang W. et al. Developing two rapid protein extraction methods using focused-ultrasonication and zirconia-silica beads for filamentous fungi identification by MALDI-TOF MS. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11. 687240. doi: 10.3389/fcimb.2021.687240.
- Feucherolles M., Poppert S., Utzinger J. et al. MALDI-TOF mass spectrometry as a diagnostic tool in human and veterinary helminthology: a systematic review. *Parasit Vectors.* 2019; 12. 245. doi: 10.1186/s13071-019-3493-9.
- Аmineва П.Г., Руднов В.А., Кармацких О.Г. с соавт. Результаты идентификации бактерий из положительных гемокультур пациентов многопрофильного стационара с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2018; 20(4). 381-386.
- Мильман Б.Л., Журкович И.К. Масс-спектрометрия в медицине. *Медицинский академический журнал.* 2017; 2. 21-33.
- Luethy P.M., Zelazny A.M. Rapid one-step extraction method for the identification of molds using MALDI-TOF MS. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018; 91(2). 130-135. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.01.015.
- Vidal-Acuna M., de Pipaon M., Torres-Sanchez M. et al. Identification of clinical isolates of *Aspergillus* including cryptic species, by matrix assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Med Mycol.* 2018; 56(7). 838-846. doi: 10.1093/mmy/myx115.
- Bernhard M., Worasilchai N., Kangogo M. et al. Crypto type – public datasets for MALDI-TOF-MS based differentiation of *Cryptococcus neoformans/gattii* complexes. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11. 634382. doi: 10.3389/fcimb.2021.634382.
- Wilkendorf L., Bowles E., Buil J. et al. Update on Matrix-Assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry identification of filamentous fungi. *J. Clin. Microbiol.* 2020; 58(12). e01263-20. doi: 10.1128/JCM.01263-20.
- Quintilla R., Kolecka A., Casaregola S. et al. MALDI-TOF MS as a tool to identify foodborne yeasts and yeast-like fungi. *Int J Food Microbiol.* 2018; 266. 109–118. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2017.11.016.
- Siqueira L.P.M., Gimenes V.M.F., de Freitas R.S. et al. Evaluation of Vitek MS for Differentiation of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* Genotypes. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57(1). pii: e01282-18.
- Pinheiro D., Monteiro C., Faria M. et al. Vitek MS v3.0 system in the identification of filamentous fungi. *Mycopathologia.* 2019; 184(5). 645-651. doi: 10.1007/s11046-019-00377-0.
- Patel R. A moldy application of MALDI: MALDI-TOF mass spectrometry for fungal identification. *J Fungi (Basel).* 2019; 5(1). 4. doi: 10.3390/jof5010004.
- Lau A., Walchak R., Miller H. et al. Multicenter Study Demonstrates Standardization Requirements for Mold Identification by MALDI-TOF MS. *Front Microbiol.* 2019; 10. 2098. doi: 10.3389/fmicb.2019.02098.
- Psaroulaki A., Chochlakis D. Use of MALDI-TOF mass spectrometry in the battle against bacterial infectious diseases: recent achievements and future perspectives. *Expert Rev Proteomics.* 2018; 15(7). 537-539. doi: 10.1080/14789450.2018.1499469.
- Shin J., Kim S., Lee D. et al. Performance evaluation of VITEK MS for the identification of a wide spectrum of clinically relevant filamentous fungi using a Korean collection. *Ann Lab Med.* 2021; 41(2). 214-220. doi: 10.3343/alm.2021.41.2.214.
- Strickland A., Shi M. Mechanisms of fungal dissemination. *Cell Mol Life Sci.* 2021; doi: 10.1007/s00018-020-03736-z.
- Maldonado I., Cataldi S., Garbasz C. et al. Identification of *Candida* yeasts: Conventional methods and MALDI-TOF MS. *Rev Iberoam Micol.* 2018; 35(3). 151-154.
- Delavy M., Dos Santos A., Heiman C. et al. Investigating antifungal susceptibility in *Candida* species with MALDI-TOF-based assays. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019; 9. 19. doi: 10.3389/fcimb.2019.00019.
- Bao J., Master R., Azad K. et al. Rapid, Accurate identification of *Candida auris* by using a novel matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) database (library). *J Clin Microbiol.* 2018; 56(4). e01700-17. doi: 10.1128/JCM.01700-17.
- Dennis E.K., Chaturvedi S., Chaturvedi V. So many diagnostic tests, so little time: review and preview of *Candida auris* testing in clinical and public health laboratories. *Front Microbiol.* 2021; 12. 757835. doi: 10.3389/fmicb.2021.757835.
- Paul S., Singh P., A S S. et al. Rapid detection of flucanazole resistance in *Candida tropicalis* by MALDI-TOF MS. *Med Mycol.* 2018; 56(2). 234-241. doi: 10.1093/mmy/myx042.
- Chowdhary A., Prakash A., Sharma C. et al. A multicenter study of antifungal susceptibility patterns among 350 *Candida auris* isolates (2009-17) in India: role of the ERG11 and FKS1 genes in azole and echinocandin resistance. *Multicenter Study.* 2018; 73(4). 891-899. doi:10.1093/jac/dkx480.
- Peng Y., Zhang Q., Xu C. MALDI-TOF MS for the rapid identification and drug susceptibility testing of filamentous fungi. *Exp Ther Med.* 2019; 18(6). 4865–4873. doi: 10.3892/etm.2019.8118.
- Paul S., Singh P., Sharma S. et al. MALDI-TOF MS-based identification of melanized fungi is faster and reliable after the expansion of in-house database. *Proteomics Clin Appl.* 2019; 13(3). e1800070. doi: 10.1002/prca.201800070.
- Camacho E., Vij R., Chrissian C. et al. The structural unit of melanin in the cell wall of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. *J Biol Chem.* 2019; 294(27). 10471-10489. doi: 10.1074/jbc.RA119.008684.
- Tsuchida S., Umemura H., Nakayama T. Current Status of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in clinical diagnostic microbiology. *Molecules.* 2020; 25(20). 4775. doi: 10.3390/molecules25204775.
- Lee H., Park J., Oh J. et al. Evaluation of a new matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry system for the identification of yeast isolation. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019; 33(2). e22685. doi: 10.1002/jcla.22685.
- Kelly B., Pennington K., Limper A. Advances in the diagnosis of fungal pneumonias. *Expert Rev Respir Med.* 2020; 14(7). 703-714. doi: 10.1080/17476348.2020.1753506.
- Hamal P., Vavrova A., Mrazek J. et al. Identification of filamentous fungi including dermatophytes using MALDI-TOF mass spectrometry. *Folia Microbiologica.* 2021; doi: 10.1007/s12223-021-00917-6.
- Stein M., Tran V., Nichol K., et al. Evaluation of three MALDI-TOF mass spectrometry libraries for the identification of filamentous fungi in three clinical microbiology laboratories in Manitoba, Canada. *Mycoses.* 2018; 61(10). 743–753. doi:10.1111/myc.12800.
- Sun Y., Guo J., Chen R. et al. Multicenter evaluation of three different MALDI-TOF MS systems for identification of clinically

- relevant filamentous fungi. *Med Mycol.* 2021; 59(1). 81-86. doi: 10.1093/mmy/myaa037.
35. Lau A.F. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight for fungal identification. *Clin Lab Med.* 2021; 41. 267-283. <https://doi.org/10.1016/j.cl.2021.03.006>.
36. Huang Y., Wang J., Zhang M. et al. Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for rapid identification of fungal rhinosinusitis pathogens. *J Med Microbiol.* 2017; 66(3). 328–333. doi:10.1099/jmm0.000435.
37. Schwarz P., Guedouar H., Laouti F. et al. Identification of Mucorales by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry. *J Fungi (Basel).* 2019; 5(3). 56. doi: 10.3390/jof5030056.
38. Américo F., Siqueira, L., B Del Negro G.M. et al. Evaluating VITEK MS for the identification of clinically relevant *Aspergillus* species. *Medical Mycology.* 2019; 1-6. doi:10.1093/mmy/myz066.
39. Shao J., Wan Z., Li R. et al. Species Identification and Delineation of Pathogenic Mucorales by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2018; 56(4). e01886-17. doi: 10.1128/JCM.01886-17.
40. Gauthier G. Fungal Dimorphism and Virulence: Molecular Mechanisms for Temperature Adaptation, Immune Evasion, and In Vivo Survival. *Mediators Inflamm.* 2017; 8491383. doi: 10.1155/2017/8491383.
41. Borman A., Fraser M., Szekely A. et al. Rapid and robust identification of clinical isolates of *Talaromyces marneffe* based on MALDI-TOF mass spectrometry or dimorphism in *Galleria mellonella*. *Medical Mycology.* 2019; 57. 969-975.
42. Valero C., Buitrago M., Gago S. et al. A matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry reference database for the identification of *Histoplasma capsulatum*. *Med Mycol.* 2018.; 56(3). 307-314. doi: 10.1093/mmy/myx047.
43. Walsh T., McCarthy M. The expanding use of matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry in the diagnosis of patients with mycotic diseases. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019; 19(3). 241-248. doi: 10.1080/14737159.2019.1574572.
44. Rychert J., Slechta E., Barker A. et al. Multicenter evaluation of the Vitek MS v3.0 system for the identification of filamentous fungi. *J Clin Microbiol.* 2018; 56(2). e01353-17. doi: 10.1128/JCM.01353-17.
45. Sanguinetti M., Posteraro B. Identification of Molds by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2017; 55(2). 369–379. doi: 10.1128/JCM.01640-16.
46. МР 4.2.0089-14 Использование метода времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) для индикации и идентификации возбудителей I - II групп патогенности. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2015. 19 с.
47. Almeida J., Negro G., Grenfell R. et al. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for differentiation of the dimorphic fungal species *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(4). 1383-6. doi: 10.1128/JCM.02847-14.

#### Сведения об авторах:

Суркова Р.С. Научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7. Тел.: (8442) 37-37-74. E-mail: raya09.94@mail.ru

Шаров Т.Н. Кандидат медицинских наук. Старший научный сотрудник лаборатории протеомного анализа ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7. Тел.: (8442) 37-37-74. E-mail: timursharov@gmail.ru

Половец Н.В. Кандидат биологических наук. Старший научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7. Тел.: (8442) 37-37-74. E-mail: vvu-nadezhda@yandex.ru

Липницкий А.В. Доктор медицинских наук, профессор. Главный научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7. Тел.: (8442) 37-37-74. E-mail: microgrib.lab@yandex.ru

Муругова А.А. Научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7. Тел.: (8442) 37-37-74. E-mail: anastasiyamurugova@gmail.com

Статья принимает участие в конкурсе научных публикаций по медицинской микологии, объявленном Академией Микологии в 2021 году