

*С.Б. БЕЗШАПОЧНИЙ, В.П. ПОЛЯНСЬКА, С.В. ЗАЧЕПИЛО,
Н.О. БОБРОВА, В.О. ПОЛЯНСЬКИЙ*

КОМБІНОВАНА ДІЯ ЕВГЕНОЛУ ТА ПРОТИГРИБКОВИХ ПРЕПАРАТІВ НА МУЗЕЙНИЙ ШТАМ *S. ALBICANS* ATCC 10231 ТА КЛІНІЧНІ ШТАМИ *S. ALBICANS*, ВИДІЛЕНІ ВІД ХВОРИХ НА ЗОВНІШНІЙ ОТИТ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В останні роки спостерігається зростаюча роль грибкового фактору в етіології інфекційно-запальних захворювань ЛОР-органів. Основними збудниками грибкових уражень цієї локалізації є умовно-патогенні гриби родів *Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor* та *Alternaria*.

За даними А.І. Крюкова та співавторів [6], грибкові ураження складають 23% в структурі запальних захворювань ЛОР-органів. Серед них отомікози становлять 42,4%, фарингомікози – 44,6%, мікози порожнини носа та навколоносових пазух – 8%, ларингомікози – 5%. Домінуюче положення в групі отомікозів традиційно займає грибкове ураження зовнішнього вуха (67%), середній грибковий отит діагностується у 17% випадків, мікози післяопераційних порожнин – у 16% [1, 4, 6]. Результати мікологічного дослідження виявили, що найчастіше збудниками грибкових захворювань ЛОР-органів є гриби роду *Candida*. Серед дріжджеподібних грибів найбільш патогенним залишається та кількісно переважає *S. albicans*, представники цього виду спричиняють захворювання у 35,82% випадків [6].

Зростання етіологічної ролі грибів у розвитку запальних захворювань ЛОР-органів призвело до впровадження в лікувальні алгоритми значної кількості протигрибкових препаратів. Але їх широке застосування неминуче супроводжується формуванням резистентності грибів до антимікотиків [5]. Тому терапія мікотичних захво-

рювань ЛОР-органів має певні труднощі та не завжди буває достатньо ефективною. За даними літератури, клінічні штами грибів, виділені від пацієнтів з різною формою перебігу інфекційно-запальних захворювань, характеризуються зміною біологічних властивостей, які визначають розвиток адаптивних реакцій до антимікотиків. Доведено, що антибіотико-резистентність значно вища у клінічних штамів *S. albicans*, виділених у пацієнтів з хронічним перебігом кандидоза [12]. В зв'язку з цим, все більш актуальною постає проблема раціонального вибору протигрибкового засобу з метою ефективного лікування грибкових захворювань в оториноларингології.

Перспективним напрямком є використання фітопрепаратів та ефірних олій. Ефірні олії, які є природним концентратом фітонцидів, являють собою багатокomпонентні органічні сполуки альдегідів (цитронелалю, цитралю), фенолів (тимолу, евгенолу, карвакролу, анетолу, евкалиптолу), монотерпенових спиртів, кетонів та інших вуглеводнів. Більшість хімічних сполук, що входять до складу ефірних олій, зумовлюють антимікробні, бактерицидні, антивірусні, протизапальні, імуномодулюючі властивості. Широкого використання при патології ЛОР-органів набуло застосування ефірних олій чайного дерева, евкалипту, лаванди, бергамоту [3, 10]. Враховуючи синергічну антимікробну дію антисептиків, антибіотиків та ефірних олій на мікроорганізми, доцільною

є подальша розробка комбінованих препаратів для ефективної етіотропної терапії. За даними літератури, широкого застосування у медицині набуло використання евгенолу (4-аліл-2-метоксифенол), який є головним компонентом гвоздичної ефірної олії (до 85%), олії евгенольного базиліку (70-80%), олії колюрії (70-80%), а також цитронелової, іланг-ілангової і деяких інших олій. Евгенол відноситься до групи фенолів і має антибактеріальні, протизапальні, знеболюючі властивості та не викликає розвиток резистентності у мікроорганізмів [10, 14].

Метою даної роботи було вивчення ефективності комбінованої дії евгенолу та протигрибкових препаратів на музейний штам *C. albicans* ATCC 10231 та клінічні штами *C. albicans*, одержані від хворих на зовнішній отит.

Матеріали та методи

У роботі були використані еталонний штам *C. albicans* ATCC 10231, одержаний із ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України» (м. Київ) та 8 штамів грибів *C. albicans*, отриманих від пацієнтів із зовнішнім отитом, які були виділені та ідентифіковані в бактеріологічній лабораторії ПОКЛ м. Полтави. В якості основної досліджуваної речовини використовували евгенол (виробник ПП «Латус», Україна). Чутливість до евгенолу і до протигрибкових засобів, а саме до полієнової групи (ністатину і амфотерицину В) та триазолової групи (флуконазолу) вивчали диско-дифузійним методом відповідно до Наказу МОЗ України № 167 від 05.04.2007 [9].

Комбіновану дію евгенолу та відомих антимікотиків на штами *C. albicans* також вивчали диско-дифузійним методом. Зони затримки росту грибів навколо дисків вимірювали через 48 год. інкубації при t 37° С [13].

Кількісне визначення мінімальної пригнічуючої концентрації (МПК) евгенолу для культури грибів досліджували за допомогою методу послідовних макророзведень [9, 11]. Протигрибкову дію ефірних олій краще оцінювати у рідких середовищах, оскільки гідрофобна природа більшості компонентів ефірної олії перешкоджає од-

норідному розповсюдженню цих речовин в агарі. Готували робочий розчин, що містив 1 мл евгенолу у концентрації 534,8 мг/мл та 1 мл 70% етанолу. З нього готували послідовні розведення (1:1 – 1:132) у бульйоні Сабуро, що відповідало концентрації евгенолу у діапазоні 534,8 мг/мл – 4,17 мг/мл. Після цього до кожного розведення в об'ємі 1 мл додавали 0,1 мл досліджуваної суспензії (інокулуму) грибів, який містив 10^6 - 10^7 клітин в 1 мл. Інокулум готували шляхом отримання суспензії з 5 типових колоній добової культури *C. albicans* у стерильній дистильованій воді з використанням стандарту МакФарланда. Під час дослідження кожного штаму ставили два контролю: 1) культури (1 мл живильного середовища + 0,1 мл інокулума), 2) живильного середовища (1 мл живильного середовища). Окремо визначали чутливість штамів *C. albicans* до спиртового розчину у розведеннях даного дослідження. Посіви інкубували при температурі 37°С впродовж 48 год. до появи росту грибів у першому контролі. МПК евгенолу вважали його концентрацію в останній пробірці ряду (максимальне розведення), в якій був відсутній ріст культури. Для визначення фунгіцидної дії препарату робили посіви на сектори щільного живильного середовища Сабуро у чашки Петрі з кожної пробірки, де був відсутній ріст культури, а також з першої контрольної пробірки. Чашки з посівами витримували при 37°С до появи росту колоній у контрольному секторі, після чого враховували ріст у всіх секторах.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (Stat Soft, США). Достовірність різниці між групами оцінювали з використанням критерію t Стьюдента. Відмінності між групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Дослідження протигрибкової активності евгенолу диско-дифузійним методом показало чутливість еталонного штаму *C. albicans* ATCC 10231 та клінічних штамів до даної речовини (табл. 1). Діаметр зони затримки росту культури музейного штаму *C. albicans* ATCC 10231 при дії евгенолу ста-

новив $24,83 \pm 1,08$, а діаметр зони затримки росту клінічних штамів грибів виду *C. albicans* – $25,08 \pm 0,87$, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало показники затримки росту культур грибів при дії на них полієнових антибіотиків. Проте, еталонний і клінічні штами *C. albicans* були більш чутливі

до флуконазолу. Отримані нами дані по різниці чутливості штамів *C. albicans* до евгенолу та антимікотиків може зумовлюватися їх специфічним протигрибковим механізмом дії, а саме – наявністю різних мішеней в клітинах грибів для взаємодії із протигрибковими препаратами [7, 14].

Таблиця 1

Вплив евгенолу на чутливість *C. albicans* до антимікотиків

Штами грибів	Препарат на диску	Діаметр зони затримки росту, мм (M±m)		
		евгенол	протигрибковий препарат	протигрибковий препарат + евгенол
Музейний штам <i>C. albicans</i> ATCC 10231	Евгенол	$24,83 \pm 1,08$	-	-
	Ністатин	-	$22,13 \pm 1,36$	$25,84 \pm 1,43^{**}$
	Амфотеріцин В	-	$17,38 \pm 1,60^*$	$28,75 \pm 1,49^{*,**}$
	Флуконазол	-	$30,0 \pm 1,41^*$	$31,0 \pm 1,60^*$
Клінічні штами <i>C. albicans</i>	Евгенол	$25,08 \pm 0,87$	-	-
	Ністатин	-	$20,38 \pm 0,52^*$	$27,37 \pm 0,52^{*,**}$
	Амфотеріцин В	-	$16,0 \pm 0,76^*$	$28,0 \pm 0,93^{*,**}$
	Флуконазол	-	$30,88 \pm 1,55^*$	$34,5 \pm 1,19^{*,**}$

Примітка:

* - достовірність різниці у порівнянні з евгенолом ($p < 0,05$);

** - достовірність різниці у порівнянні з протигрибковим препаратом ($p < 0,05$).

Як видно з результатів, наведених в табл. 1, у клінічних ізолятів *C. albicans* простежувалась стійка тенденція зниження чутливості до ністатину та амфотеріцину В, у порівнянні з музейним штамом, що свідчить, на нашу думку, про високі адаптаційні властивості грибів в процесі етіотропної терапії. Одержані дані відповідають результатам інших дослідників [12].

Враховуючи виражені протигрибкові властивості евгенолу, нами оцінювалась можливість його комбінованого використання з антимікотиками різних груп (полієнової та триазолової).

Застосування комбінованого впливу евгенолу та антимікотиків дозволило встановити синергізм їх фунгіцидного ефекту. Отримані нами результати потенціювання евгенолом антимікотиків співпадають з даними інших авторів, які вивчали комбіновану дію ефірних олій з протимікробними препаратами [8, 15].

Стосовно музейного штаму *C. albicans* ATCC 10231, встановлено синергізм дії евгенолу з амфотеріцином В, а стосовно клінічних штамів *C. albicans* евгенол потенціює дію як ністатину, амфотеріцину В, так і флуконазолу. Найбільш ефективною була комбінація евгенолу та амфотеріцину В щодо музейного та клінічних штамів *C. albicans*.

Таким чином, одержані результати свідчать про більш виражену фунгіцидну активність комбінованої дії евгенолу з ністатинном, амфотеріцином В та флуконазолом на клінічні штами *C. albicans*, ніж на музейний штам.

Результати дослідження мінімальної пригнічуючої концентрації евгенолу для музейного та клінічних штамів *C. albicans* представлено в табл. 2.

Візуальне накопичення культури музейного штаму *C. albicans* ATCC 10231 було відсутнє у розведеннях з концентрацією

евгенолу 534,8 – 8,35 мг/мл, тобто МПК досліджуваного препарату становила 8,35 мг/мл. Пересів з пробірок з концентрацією евгенолу в діапазоні 534,8 – 8,35 мг/мл на щільне живильне середовище продемонстрував повну відсутність росту грибів. Це означало, що МПК евгенолу для музейного штаму *C. albicans* ATCC 10231 співпадала з мінімальною фунгіцидною концентрацією, при цьому фунгистатичний ефект евгенолу був відсутній. МПК евгенолу у клінічних штамів *C. albicans* також визначалась у кон-

центрації 8,35 мг/мл і співпадала з мінімальною фунгіцидною концентрацією, фунгістатичний ефект евгенолу також був відсутній. При дослідженні результатів, одержаних під час постановки контролю на спиртовий розчин, нами було встановлено його протигрибкову дію тільки у розведенні 1:1. У подальших розведеннях фунгіцидний ефект спиртового розчину не спостерігався. Отже, одержані дані дозволяють виключити вплив спиртового розчину на фунгіцидну дію евгенолу.

Таблиця 2

Визначення мінімальної пригнічуючої концентрації ефірної олії евгенолу для штамів *C. albicans* методом серійних розведень

Штами <i>C. albicans</i>	Концентрація ефірної олії, мг/мл							
	534,8	267,4	133,7	66,8	33,42	16,7	8,35	4,17
Облік результатів з музейним штамом <i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	+
Облік результатів з клінічними штамми <i>C. albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	+

Примітки:

- 1.«-» - відсутність росту мікроорганізмів
- 2.«+» - ріст мікроорганізмів

На думку дослідників, фунгіцидний ефект евгенолу визначається його структурою та фізико-хімічними властивостями [2]. Евгенол представлений ліпофільними молекулами, які можуть проникати між ацильними ланками жирних кислот, тим самим порушуючи текучість і проникність мембран. Це впливає на регуляцію і функцію мембрано-асоційованих ферментів, які каталізують синтез основних полісахаридних компонентів клітинної стінки, у тому числі бета-глікану, хітину, маннану, що призводить до порушення росту клітин і морфогенезу оболонки. За даними літератури, мембрано активні антифунгальні агенти, до яких належить евгенол, можуть спричиняти дозозалежний «вибух» цитозолі Ca^{2+} з наступною Ca^{2+} -залежною стресовою відповіддю у вигляді загибелі дріжджових клітин. Поряд з цим, Ca^{2+} , який вивільняється під час кальцієвого «вибуху», є тригером

мітохондріальної фрагментації, що сприяє виділенню вільних кисневих радикалів та загибелі клітин, що лежить в основі антифунгального ефекту [14, 16].

Висновки:

1. Евгенол має високий фунгіцидний ефект відносно музейного та клінічних штамів грибів виду *C. albicans*, які були виділені у хворих на зовнішній отит.

2. Евгенол потенціє фунгіцидні властивості ністатину, амфотерицину В і флуконазолу відносно клінічних штамів грибів виду *C. albicans*, виділених у хворих на зовнішній отит.

3. Мінімальна пригнічуюча концентрація евгенолу для музейного штаму *C. albicans* ATCC 10231 і клінічних штамів співпадала з мінімальною фунгіцидною концентрацією та становила 8,35 мг/мл.

Література

1. Аравийский Р.А., Клишко Н.Н., Васильева Н.В. Диагностика микозов: [Пособие для врачей]. – С-Пб.: Издательский дом СПб МАПО, 2004. – 186 с.
2. Брага П.С., Даль Сассо М., Альфири М. Эвгенол и тимол по отдельности и в сочетании вызывают морфологические изменения оболочки *Candida albicans* // Физиология. – 2007. – Т.78, №6. – С. 396-400.
3. Вовк І.М., Прокопчук З.М. Мікробіологічне обґрунтування комбінованого застосування ефірних олій та декаметоксину для лікування запальних процесів слизової оболонки // Матер. XIII з'їзду товариства мікробіологів України ім. С. В. Виноградського (1-6 жовтня 2013 р., м. Ялта). – 2013. – С.235.
4. Дифференциальная диагностика и лечение различных форм грибкового отита: [клинические рекомендации] / И.А. Крюков, Н.Д. Кунельская, В.Я. Кунельская, Г.Б. Шадрин. – Москва. – 2014. – 17 с.
5. Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Шляхто Е.В. Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т.13, №1. – С.14-18.
6. Крюков А.И., Кунельская В.Я., Шадрин Г.Б. Эпидемиология грибковых заболеваний верхних дыхательных путей и уха // Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т.13, №1. – С.28-32.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2008. – 1206 с.
8. Мінухін В.В., Коваленко Н.І., Ткаченко В.Л., Замазій Т.М., Гвоздецька В.А., Коваленко Ю.Д. Комбінована дія ефірної дії мануки з антибіотиками по відношенню до збудників інфекцій верхніх дихальних шляхів в дослідях *in vitro* // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – №22. – С.67-70.
9. Наказ МОЗ України за №167 від 05.04.2007 р. «Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів». – К., 2007. – 52 с.
10. Николаевский В.В. Ароматерапия: Справочник. – М.: Медицина, 2009. – 197 с.
11. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации [Е-ресурс] / Межрегиональная ассоциация по клин. микробиол. и антимикробн. химиотерапии. – 2014, ноябрь. – 161 с. – Режим доступа :<http://www.fedlab.ru/upload/iblock/648/>.
12. Пашина О.А., Карташова О.Л., Уткина Т.М., Потехина Л.П. Характеристика биологических свойств клинических изолятов *Candida albicans* // Экспериментальная микология. – 2014. – Т.16, №3. – С.91-93.
13. Хомич Ю.С., Бурмистрова А.Л., Самышкина Н.Е., Поспелова А.В. Изучение характера взаимоотношений *Candida albicans* и *Lactobacillus plantarum* при совместном культивировании на поверхности плотной питательной среды // Совр. проблемы науки и образования. – 2006. – № 2 – С. 60-61.
14. Челпаченко О.Е., Перунова Н.Б., Иванова Е.В., Андрущенко С.В., Данилова Е.И., Федотова Л.П. Микробиологические аспекты антимикотической фитотерапии // Проблемы мед. микологии. – 2014. – Т.16, №3. – С.13-19.
15. Mahboubi M.M., Ghazian B.F. In vitro synergistic efficacy of combination of amphotericin B with *Myrtus communis* essential oil against clinical isolates of *Candida albicans* // Phytomedicine. – 2010. – Vol. 17. – P. 771-774.
16. Zore G.B. Terpenoids inhibit *Candida albicans* growth by affecting membrane integrity and arrest of cell cycle // Phytomedicine. – 2011. – Vol. 18. – P. 1181-1190.

References

1. Araviyskiy RA, Klimko NN, Vasilyeva NV. Diagnosis of mycoses: Manual for Physicians. St. Petersburg: MAPO; 2004.186p. Russian.
2. Braga PS, Sasso DM, Alfiri M. Eugenol and thymol separately and in combination cause morphological changes in the *Candida albicans*. *Physiology*. 2007;78(6):396-0. Russian.
3. Vovk IM, Prokopchuk SN. Microbiological study of the combined use of essential oils and decamethoxine to treat inflammation of the mucous membrane. XIII Congress of the Society of Microbiologists of Ukraine named SV Vinogradsky 1-6 Oct. Yalta. 2013:235. Ukrainian.
4. Kryukov IA, Kunelskaya ND, Kunelskaya VYa, Shadrin GB. Differential diagnosis and treatment of various forms of fungal otitis: Clinical recommendations. Moscow; 2014. 17p. Russian.
5. Ivanova LV, Barantsevich EP, Shlyakhto EV. Resistance of fungi-pathogens to antimycotics. *Problemy meditsinskoj mikologii*. 2011;13(1):14-8.
6. Kryukov AI, Kunelskaya VYa, Shadrin GB. Epidemiology of fungal diseases of the upper respiratory tract and ear. *Problemy meditsinskoj mikologii*. 2011;139(1):28-32. Russian.
7. Mashkovskii MD. Medicines. 15th ed., rev. & ad. Moscow: Novaya volna; 2008. 1206p. Russian.

8. Minuhin VV, Kovalenko NI, Tkachenko VL, Zamazyi TN, Gvozdetska VA, Kovalenko YD. The combined effect of Manuka essential action of antibiotics against the pathogens of upper respiratory tract infections in experiments in vitro. Biomedical and biosocial anthropology. 2014;22:67-70. Ukrainian.
9. Order of the Ministry of Health of Ukraine from 05.04.2007 №167 on. "On confirmation of guidance" Determination of the sensitivity of microorganisms to antibiotics. Kyiv; 2007. 52p. Ukrainian.
10. Nikolaevsky VV. Aromatherapy: Handbook. Moscow: Medicine; 2009. 197p. Russian.
11. Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: clinical recommendations [Internet]. 2014 Nov;161p. Available from: <http://www.fedlab.ru/upload/iblock/648/>
12. Pashina OA, Kartashova OL, Utkina TM, Potekhina LP. Characteristics of the biological properties of clinical isolates Candida Albicans. Eksperimentalnaya mikologiya. 2014;16(3):91-3. Russian.
13. Homich YuS, Burmistrova AL, Samyshkina NYe, Pospelova AV. Studying the nature of the relationship between Candida Albicans and Lactobacillus Plantarum when co-cultivated on the surface of a dense nutrient medium. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2006;(2):60-1. Russian.
14. Chelpachenko OE, Perunova NB, Ivanova EV, Andryushchenko SV, Danilova EI, Fedotova LP. Microbiological aspects of antimycotic phytotherapy. Problemy meditsinskoy mikologii. 2014;16(3):13-9. Russian.
15. Mahboubi MM, Ghazian BF. In vitro synergistic efficacy of combination of amphotericin B with Myrtus communis essential oil against clinical isolates of Candida albicans. Phytomedicine. 2010;(17):771-4.
16. Zore GB. Terpenoids inhibit Candida albicans growth by affecting membrane integrity and arrest of cell cycle. Phytomedicine. 2011;(18):1181-90.

Надійшла до редакції 16.02.17.

© С.Б. Безшапочний, В.П. Полянська, С.В. Зачепило, Н.О. Боброва, В.О. Полянський, 2017

КОМБИНИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭВГЕНОЛА И ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА МУЗЕЙНЫЙ ШТАММ *C. ALBICANS* ATCC 10231 И КЛИНИЧЕСКИЕ ШТАММЫ *C. ALBICANS*, ВЫДЕЛЕННЫЕ ОТ БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ОТИТОМ

Безшапочный С.Б., Полянская В.П., Зачепило С.В., Боброва Н.А., Полянский В.А. (Полтава)

Аннотация

Актуальность: Перспективным направлением в лечении грибковых заболеваний ЛОР-органов и предупреждении формирования резистентности к химиопрепаратам является использование антимикробных композиций, содержащих препараты с различным механизмом действия.

Цель исследования: изучение эффективности комбинированного действия эвгенола и противогрибковых препаратов на музейный штамм *C. albicans* ATCC 10231 и клинические штаммы *C. albicans*, полученные от больных наружным отитом.

Материалы и методы: были использованы эталонный штамм *C. albicans* ATCC 10231 и 8 штаммов грибов *C. albicans*, полученные от больных наружным отитом. В качестве исследуемого вещества использовался эвгенол. Чувствительность к эвгенолу и противогрибковым препаратам изучалась диско-диффузионным методом. Минимальную подавляющую концентрацию эвгенола для культуры грибов исследовали методом последовательных макроразведений.

Результаты и обсуждение: В работе приведены результаты изучения комбинированного воздействия эвгенола и противогрибковых препаратов. Доказано синергизм противогрибкового действия эвгенола с нистатином, амфотерицином В, флуконазолом на клинические штаммы *C. albicans*. Наиболее эффективной оказалась комбинация эвгенола с амфотерицином В.

Выводы: Эвгенол имеет высокий фунгицидный эффект в отношении музейного и клинических штаммов грибов вида *C. albicans*, выделенных от пациентов с наружным отитом, потенцирует фунгицидные свойства нистатина, амфотерицина В и флуконазола.

Ключевые слова: эвгенол, противогрибковые препараты, клинические штаммы *C. albicans*.

THE COMBINED EFFECT OF EUGENOL WITH ANTIFUNGAL DRUGS AGAINST MUSEUM STAIN OF C. ALBICANS ATCC 10231 AND CLINICAL ISOLATES OF C. ALBICANS, ISOLATED FROM PATIENTS WITH OTITIS EXTERNA

Bezshapochnii SB, Polyanska VP, Zachepylo SV, Bobrova NO, Polyanskii VO

Abstract

Background: Promising direction in the treatment of fungal diseases of ENT-organs and prevention of antibiotic resistance includes usage of antimicrobial compositions containing drugs with different mechanisms of action.

Objectives: A study of the effectiveness of combined action of eugenol and antifungal agents on the museum strain *C. albicans* ATCC 10231 and clinical strains of *C. albicans* obtained from patients with otitis externa.

Methods: Museum strain of *C. albicans* ATCC 10231 and 8 isolate strains of *C. albicans*, from patients with external otitis, were used. Eugenol was used as a test substance. Eugenol and antifungal drugs sensitivity were studied with the disk-diffusion method. Eugenol minimal inhibitory concentration against fungi cultures was elucidated with help of broth successive macro dilution assay.

Results: The results of the combined effects of eugenol with antifungal drugs were obtained in the study. Synergistic antifungal action of eugenol combined with as nystatin, amphotericin B, or fluconazole against clinical isolate strains of *C. albicans* was demonstrated. The most effective was combination of eugenol with amphotericin B.

Conclusion: Eugenol has a high antifungal effect against museum and clinical isolated strains of *C. albicans* from patients with external otitis, and enhance antifungal properties all of nystatin, amphotericin B and fluconazole.

Keywords: eugenol, antifungal drugs, clinical strains of *C. albicans*.