



DOI: 10.5281/zenodo.22847387 · UDC: 615.33.015.8+547

SINERGIA COMPUȘILOR NATURALI CU ANTIBIOTICELE ÎN COMBATEREA REZISTENȚEI LA ANTIMICROBIENE

SYNERGY OF NATURAL COMPOUNDS WITH ANTIBIOTICS IN COMBATING ANTIMICROBIAL RESISTANCE

Agafia Cazacu, Greta Bălan

Disciplina de microbiologie și imunologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Obiective. Lucrarea a avut ca obiectiv evaluarea potențialului sinergic al compușilor naturali asociați cu antibiotice convenționale, urmărind identificarea principalelor mecanisme implicate, a compușilor cu efecte antimicrobiene sinergice și a perspectivelor de utilizare a acestora ca adjuvanți ai terapiei cu antimicrobiene.

Metode. A fost realizat un reviu narativ al literaturii științifice publicate în perioada 2011–2025, prin consultarea bazelor de date PubMed, Scopus și Web of Science. Căutarea a inclus termeni referitori la compuși naturali, antibiotice, sinergie antimicrobiană și rezistență la antimicrobiene. Au fost analizate 29 de surse, selectate pe baza relevanței pentru obiectivele lucrării, cu accent pe activitatea antimicrobiană a compușilor naturali, efectele asupra formării biofilmelor, modularea mecanismelor de rezistență bacteriană și interacțiunile cu antibioticele convenționale.

Rezultate. Literatura analizată evidențiază potențialul unor clase de compuși naturali, inclusiv polifenoli, flavonoide și alcaloizi, de a amplifica activitatea antibioticelor prin mecanisme multiple. Printre mecanismele descrise se numără afectarea integrității membranei bacteriene, inhibarea pompelor de eflux, suprimarea formării biofilmelor și modularea enzimelor implicate în rezistența bacteriană, inclusiv β -lactamazele. Epigallocatechina-3-galat (EGCG), baicaleina și berberina au demonstrat efecte sinergice promițătoare în combinație cu antibioticele, în special în studii experimentale. Nanoparticulele, terapia fotodinamică și sistemele de eliberare controlată reprezintă tehnologii emergente care pot contribui la îmbunătățirea biodisponibilității și eficienței acestor compuși.

Concluzii. Anumiți compuși naturali, precum EGCG, baicaleina, berberina și curcumina, au demonstrat potențial de potențare a activității unor antibiotice în studii predominante *in vitro*, prin mecanisme care includ afectarea membranei bacteriene, inhibarea pompelor de eflux și reducerea formării biofilmului. Aceste rezultate susțin potențialul compușilor naturali ca adjuvanți ai terapiei antibiotice, însă eficacitatea clinică a acestor combinații necesită validare prin studii preclinice și clinice.

Cuvinte-cheie: compuși naturali, antibiotice, sinergie antimicrobiană, rezistență antimicrobiană

ABSTRACT

Objectives. The aim of this study was to evaluate the synergistic potential of natural compounds combined with conventional antibiotics, focusing on the identification of the main mechanisms involved, compounds with synergistic antimicrobial effects, and the prospects for their use as adjuncts to antimicrobial therapy.

Methods. A narrative review of the scientific literature published between 2011 and 2025 was conducted through searches of the PubMed, Scopus, and Web of Science databases. The search included terms related to natural compounds, antibiotics, antimicrobial synergy, and antimicrobial resistance. A total of 29 sources were analyzed and selected based on their relevance to the objectives of the study, with emphasis on the antimicrobial activity of natural compounds, their effects on biofilm formation, modulation of bacterial resistance mechanisms, and interactions with conventional antibiotics.

Results. The analyzed literature highlights the potential of several classes of natural compounds, including polyphenols, flavonoids, and alkaloids, to enhance antibiotic activity through multiple mechanisms. The mechanisms described include disruption of bacterial membrane integrity, inhibition of efflux pumps, suppression of biofilm formation, and modulation of enzymes involved in bacterial resistance, including β -lactamases. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), baicalein, and berberine have demonstrated promising synergistic effects in combination with antibiotics, particularly in experimental studies. Nanoparticles, photodynamic therapy, and controlled-release systems represent emerging technologies that may contribute to improving the bioavailability and efficacy of these compounds.

Conclusions. Certain natural compounds, including EGCG, baicalein, berberine, and curcumin, have demonstrated the

potential to enhance the activity of selected antibiotics in predominantly *in vitro* studies through mechanisms involving disruption of the bacterial membrane, inhibition of efflux pumps, and reduction of biofilm formation. These findings support the potential use of natural compounds as adjuvants to antibiotic therapy; however, the clinical efficacy of these combinations requires validation in preclinical and clinical studies.

Keywords: natural compounds, antibiotics, antimicrobial synergy, antimicrobial resistance

Introducere

Rezistența la antimicrobiene reprezintă una dintre cele mai importante provocări ale sănătății publice la nivel mondial, fiind asociată cu utilizarea excesivă și necorespunzătoare a antibioticelor și cu diseminarea tulpinilor bacteriene multirezistente (MDR) [1, 2]. Creșterea continuă a rezistenței bacteriene reduce eficacitatea terapilor antimicrobiene disponibile, limitează opțiunile de tratament și contribuie la creșterea morbidității, mortalității și costurilor sistemelor de sănătate. În acest context, identificarea unor strategii terapeutice inovatoare pentru restabilirea sau potențarea eficacității antibioticelor reprezintă o prioritate a cercetării biomedicale [3].

În ultimii ani, interesul științific s-a orientat către utilizarea compușilor naturali, inclusiv a extractelor din plante medicinale, polifenolilor, alcaloizilor și uleiurilor esențiale, ca adjuvanți ai terapiei antibiotice. Numeroase studii au evidențiat că asocierea compușilor naturali cu antibioticele convenționale poate genera efecte sinergice, manifestate prin amplificarea activității antimicrobiene, reducerea concentrației minime inhibitorii (CMI) a antibioticelor, inhibarea formării biofilmelor și modularea unor mecanisme de rezistență bacteriană, inclusiv prin inhibarea pompelor de eflux bacteriene [4]. Astfel, asocierea compușilor naturali cu antibioticele reprezintă o direcție promițătoare pentru identificarea unor strategii complementare în combaterea microorganismelor rezistente.

Scopul prezentei lucrări a fost analiza datelor actuale din literatura de specialitate privind potențialul compușilor naturali de origine vegetală în combaterea rezistenței antimicrobiene, cu accent pe mecanismele de acțiune implicate și pe efectele sinergice obținute în asociere cu antibioticele convenționale. Au fost evaluate principalele clase de compuși bioactivi, mecanismele moleculare prin care aceștia influențează microorganismele patogene, precum și perspectivele utilizării lor ca agenți adjuvanți în strategiile terapeutice moderne.

Material și metode

Prezenta lucrare a fost realizată sub forma unui reviu narativ al literaturii științifice, având ca obiectiv analiza dovezilor disponibile privind interacțiunile dintre compuși naturali și antibiotice, cu accent asupra efectelor de potențare și sinergie în contextul rezistenței la antimicrobiene.

Identificarea și analiza surselor bibliografice au fost realizate pe parcursul elaborării manuscrisului, iar ultima actualizare a căutării a fost efectuată la 15 iulie 2026. Au fost consultate bazele de date științifice PubMed, Scopul și

Web of Science. Strategia de căutare a inclus, individual și în diverse combinații, termenii: „natural compounds”, „natural products”, „phytochemicals”, „plant-derived compounds”, „antibiotics”, „antimicrobial synergy”, „synergistic effect”, „antibiotic potentiation”, „antimicrobial resistance”, „multidrug resistance”, „efflux pump inhibition” și „biofilm inhibition”, utilizați împreună cu operatorii Boolean AND și OR.

În completarea căutării în bazele de date, au fost consultate site-uri și documente oficiale ale organizațiilor și instituțiilor relevante pentru documentarea contextului rezistenței la antimicrobiene și a strategiilor actuale de combatere a acestora. De asemenea, au fost consultate lucrări de specialitate, manuale și surse bibliografice disponibile online, inclusiv prin intermediul Bibliotecii Medicale a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, precum și publicații ale autorilor din Republica Moldova referitoare la proprietățile antimicrobiene ale compușilor naturali și la potențialul acestora de utilizare în asociere cu antibioticele.

Au fost incluse articole originale, articole de sinteză, documente instituționale și lucrări de specialitate relevante, publicate în principal în perioada 2011–2025. Au fost considerate relevante sursele care au abordat interacțiunile dintre compuși naturali și antibiotice, efectele sinergice sau de potențare a activității antimicrobiene, precum și mecanismele implicate în modularea rezistenței bacteriene, inclusiv inhibarea pompelor de eflux, afectarea permeabilității membranare, interferența cu formarea biofilmelor sau alte mecanisme care pot crește sensibilitatea microorganismelor la antibiotice.

Au fost excluse lucrările care au analizat exclusiv activitatea antimicrobiană individuală a compușilor naturali, fără investigarea interacțiunii acestora cu antibioticele, precum și publicațiile care nu au oferit informații suficiente privind compusul analizat, antibioticul asociat, microorganismele investigate sau natura interacțiunii raportate. De asemenea, au fost excluse lucrările duplicate și sursele cu relevanță limitată pentru obiectivul principal al prezentei revizuirii.

Selecția surselor a fost realizată în etape, prin analiza titlurilor și rezumatelor, urmată, pentru publicațiile considerate relevante, de evaluarea textului integral. În procesul de selecție au fost prioritizate studiile care au investigat explicit combinații între compuși naturali și antibiotice și au raportat efecte de sinergie sau potențare a activității antimicrobiene, evaluate prin reducerea concentrației minime inhibitorii (CMI), teste de tip checkerboard, determinarea indicelui concentrației inhibitorii fracționate (FICI), teste time-kill sau alte metode experimentale relevante.

În urma procesului de identificare, selecție și evaluare a relevanței, au fost analizate în detaliu 29 de surse științifice,

instituționale și lucrări de specialitate. Dintre acestea, au fost selectate pentru citare în manuscris 17 surse considerate cele mai relevante pentru susținerea afirmațiilor, exemplelor și interpretărilor prezentate.

Datele identificate au fost sintetizate narativ, cu accent asupra combinațiilor dintre compuși naturali și antibiotice, mecanismelor potențial implicate în apariția efectului sinergic și relevanței acestora pentru combaterea rezistenței la antimicrobiene. Astfel, efectele sinergice demonstrate experimental au fost interpretate ca indicând un potențial de dezvoltare terapeutică, fără a fi considerate echivalente cu eficacitatea clinică la om, care necesită validare prin studii preclinice și clinice suplimentare.

Rezultate

Analiza literaturii de specialitate a evidențiat faptul că produșii naturali de origine vegetală reprezintă o sursă importantă de molecule bioactive cu potențial antimicrobian, investigate predominant în studii experimentale ca agenți antimicrobieni și ca potențiali adjuvanți ai terapiei antibiotice convenționale. Diversitatea structurală a compușilor naturali permite interacțiunea cu multiple ținte și procese bacteriene, ceea ce poate contribui la inhibarea dezvoltării microorganismelor și la creșterea sensibilității acestora la anumite antibiotice [4, 5].

Numeroase clase de metaboliți secundari vegetali, inclusiv polifenolii, alcaloizii, terpenoidele și acizii fenolici, au demonstrat activitate antimicrobiană împotriva microorganismelor Gram-pozitive și Gram-negative. Dintre acestea, flavonoidele reprezintă una dintre cele mai investigate categorii, datorită diversității mecanismelor prin care pot influența supraviețuirea bacteriană, virulența și răspunsul la antibiotice [4, 6].

Un mecanism frecvent descris constă în destabilizarea membranei bacteriene prin interacțiunea compușilor hidrofobi cu componentele lipidice ale acesteia. Creșterea permeabilității membranare poate determina pierderea ionilor intracelulari, perturbarea gradientelor electrochimice și alterarea unor funcții celulare esențiale. Astfel de efecte au fost raportate pentru numeroși compuși fenolici și flavonoide, inclusiv catechinele din ceaiul verde și derivații acestora [7].

Formarea biofilmului reprezintă un mecanism important de persistență bacteriană și de reducere a sensibilității la acțiunea antibioticelor. Literatura analizată indică faptul că numeroși compuși naturali pot interfera cu diferite etape ale procesului de formare a biofilmului, inclusiv aderarea inițială, maturizarea structurii și comunicarea intercelulară de tip quorum sensing [5, 6, 8].

Epigallocatechina-3-galat (EGCG), principalul polifenol din *Camellia sinensis*, a demonstrat efecte asupra formării biofilmului și integrității membranelor bacteriene. Unele studii au evidențiat, de asemenea, potențarea activității unor antibiotice, inclusiv a β -lactaminelor, prin mecanisme asociate modificării structurii și funcției învelișului celular bacterian [9].

Un aspect de interes major îl reprezintă utilizarea compușilor naturali în combinație cu antibioticele existente. În studiile experimentale, predominant *in vitro*, această abordare poate determina efecte antimicrobiene superioare celor observate pentru fiecare componentă evaluată individual și poate contribui, în anumite condiții, la reducerea concentrației de antibiotic necesare pentru inhibarea creșterii bacteriene. Studiile analizate evidențiază interacțiuni sinergice asociate cu creșterea permeabilității membranei bacteriene, inhibarea pompelor de eflux, reducerea formării biofilmelor și interferarea cu mecanismele de rezistență antimicrobiană [4, 6].

Flavonoidele și alți compuși polifenolici, precum baicaleina, quercetina și EGCG, reprezintă categorii importante de substanțe investigate pentru potențialul lor de a potența activitatea antibioticelor. Studiile experimentale disponibile indică implicarea acestora în afectarea membranei celulare, inhibarea formării biofilmelor, modularea pompelor de eflux și interferarea cu mecanismele de virulență și rezistență bacteriană. În cazul baicaleinei, au fost raportate efecte favorabile în combinație cu antibiotice β -lactamice împotriva unor tulpini bacteriene rezistente, prin influențarea unor procese implicate în supraviețuirea și virulența bacteriană, raportate în studii experimentale [6, 10].

Berberina, un alcaloid izochinolinic prezent în numeroase specii vegetale, a fost investigată atât pentru activitatea sa antimicrobiană directă, cât și pentru potențialul de potențare a acțiunii antibioticelor. Printre mecanismele propuse se numără interferarea cu replicarea ADN-ului, perturbarea membranei bacteriene și modularea unor sisteme de transport celular. Asocierea berberinei cu antibiotice a prezentat rezultate promițătoare împotriva unor microorganisme cu rezistență multiplă *in vitro* [4, 11].

Un mecanism important prin care compușii naturali pot contribui la creșterea eficacității antibioticelor îl reprezintă inhibarea pompelor de eflux, structuri membranare implicate în eliminarea activă a antibioticelor din celula bacteriană. Reducerea activității acestor sisteme poate crește concentrația intracelulară a antibioticelor și poate favoriza restabilirea susceptibilității bacteriene la anumite clase de antimicrobiene [6, 12].

O altă direcție importantă este inhibarea enzimelor bacteriene implicate în inactivarea antibioticelor. În special, inhibarea β -lactamazelor de către anumite molecule de origine vegetală este investigată ca strategie de restabilire a activității antibioticelor β -lactamice împotriva unor bacterii producătoare de aceste enzime [4, 12].

Principalele exemple de interacțiuni sinergice între compuși naturali și antibiotice convenționale identificate în literatura analizată sunt sintetizate în Tabelul 1. Aceste studii evidențiază reducerea concentrațiilor minime inhibitorii ale antibioticelor și, în unele cazuri, implicarea unor mecanisme de rezistență bacteriană, precum sistemele de eflux.

Analiza acestor studii experimentale indică faptul că potențarea activității antibioticelor observată în condiții *in vitro* poate fi asociată cu interferența asupra mecanismelor

Tabelul 1. Exemple de interacțiuni sinergice dintre compuși naturali și antibiotice convenționale raportate în studii experimentale *in vitro*

Compus natural	Antibiotic	Microorganism	Dovezi ale sinergie	Mecanism / efect asociat
Epigallocatechin-galat (EGCG)	Imipenem	Klebsiella pneumoniae rezistentă la imipenem	Reducerea CMI a imipenemului de 4–64 ori în combinație cu EGCG	Alterarea membranei externe și creșterea sensibilității bacteriene la antibiotic [13]
Baicaleină	Ciprofloxacina	Staphylococcus aureus MRSA cu supraexpresia pompei NorA	Efect sinergic al combinației baicaleină–ciprofloxacina	Inhibarea efluxului mediat de NorA și afectarea metabolismului bacterian [14]
Berberină	Linezolid, cefoxitină, eritromicină	Stafilococi coagulazo-negativi	Interacțiuni sinergice observate pentru mai multe tulpini	Potențarea activității antibioticelor; modularea mecanismelor de rezistență [15]
Berberină	Clindamicină / rifampicină	Staphylococcus aureus MRSA	Reducerea încărcăturii bacteriene și inhibarea semnificativă a formării biofilmului	Alterarea structurii peretelui celular și a integrității membranei, asociată cu inhibarea formării biofilmului [16]
Curcumină	Ciprofloxacina	Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus	CMI a ciprofloxacinei a scăzut de la 0,5 la 0,0625 μg/mL la P. aeruginosa și de la 0,25 la 0,0625 μg/mL la S. aureus	Potențarea activității antibacteriene și afectarea integrității membranei bacteriene [17]

de rezistență bacteriană, inclusiv inhibarea pompelor de eflux, modificarea permeabilității membranare și perturbarea unor procese metabolice esențiale. Aceste rezultate susțin potențialul investigării combinațiilor dintre compuși naturali și antibiotice, însă nu demonstrează în mod direct eficacitatea terapeutică sau beneficiul clinic al acestora la om.

Discuții

Datele analizate susțin potențialul compușilor naturali ca adjuvanți ai terapiei antibiotice, în special prin capacitatea acestora de a acționa simultan asupra mai multor ținte bacteriene. Această caracteristică poate fi relevantă în contextul rezistenței antimicrobiene, deoarece asocierea unor mecanisme de acțiune distincte poate crește vulnerabilitatea microorganismelor și poate îmbunătăți răspunsul la antibiotice.

Totuși, existența unei activități antimicrobiene nu implică în mod automat existența unei interacțiuni sinergice cu antibioticul. Efectul unei combinații poate varia în funcție de compus, antibiotic, microorganism, mecanismul de rezistență și concentrațiile utilizate. Prin urmare, rezultatele obținute *in vitro* trebuie interpretate cu prudență, iar demonstrarea sinergie necesită metode experimentale adecvate pentru caracterizarea interacțiunilor dintre cele două componente.

Deși rezultatele experimentale evidențiază un potențial important, aplicarea clinică a compușilor naturali

rămâne limitată de variabilitatea compoziției extractelor, biodisponibilitatea redusă a unor molecule, stabilitatea acestora și necesitatea standardizării preparatelor. În cazul extractelor vegetale, variațiile determinate de specie, origine, condițiile de cultivare, recoltare și metodele de extracție pot influența semnificativ compoziția chimică și, implicit, activitatea biologică.

În acest context, dezvoltarea unor sisteme moderne de administrare și eliberare controlată poate contribui la îmbunătățirea stabilității, biodisponibilității și distribuției compușilor naturali. Utilizarea tehnologiilor de încapsulare și a altor sisteme de transport reprezintă, prin urmare, o direcție promițătoare pentru depășirea unor limitări farmacocinetice și pentru facilitarea translației rezultatelor experimentale către aplicații terapeutice [4].

În ansamblu, literatura analizată indică faptul că asocierea compușilor naturali cu antibioticele reprezintă o strategie promițătoare, dar încă insuficient validată clinic. Sunt necesare studii suplimentare pentru standardizarea compușilor și extractelor, clarificarea mecanismelor de interacțiune, evaluarea siguranței și stabilirea eficacității acestor combinații în modele preclinice și clinice.

Concluzii

Analiza literaturii evidențiază existența unor interacțiuni sinergice între anumiți compuși naturali și antibiotice

convenționale, în special în studiile experimentale *in vitro*. Dintre compuși identificați, epigallocatechina-3-galat (EGCG), baicaleina, berberina și curcumina au prezentat, în combinație cu anumite antibiotice, efecte de potențare a activității antibacteriene împotriva unor microorganisme rezistente, exprimate prin reducerea concentrațiilor minime inhibitorii sau prin creșterea efectului bacteriostatic ori bactericid al antibioticelor.

Efectele sinergice raportate sunt asociate cu mecanisme bacteriene multiple, inclusiv perturbarea integrității membranei și a învelișului celular, inhibarea pompelor de eflux, interferența cu formarea biofilmului și modularea unor mecanisme implicate în rezistența bacteriană. Aceste mecanisme sugerează că asocierea compușilor naturali cu antibiotice poate reprezenta o strategie de potențare a unor antimicrobiene existente, inclusiv împotriva unor tulpini cu

rezistență la antibiotice.

Cu toate acestea, dovezile identificate sunt predominant experimentale, iar rezultatele obținute *in vitro* nu pot fi extrapolate direct la eficacitatea terapeutică la om. Aplicarea clinică a acestor combinații este limitată în prezent de biodisponibilitatea și stabilitatea unor compuși, variabilitatea preparatelor de origine vegetală, necesitatea standardizării și insuficiența datelor privind siguranța și farmacocinetica.

Prin urmare, compușii naturali reprezintă o sursă promițătoare de potențatori ai activității antibioticelor, însă integrarea lor în strategiile terapeutice de combatere a rezistenței la antimicrobiene necesită confirmarea rezultatelor prin studii preclinice și clinice, precum și standardizarea compușilor, caracterizarea interacțiunilor farmacodinamice și evaluarea profilului de siguranță.

Bibliografie

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. World Health Organization; 2014.
2. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AKM, Wertheim HFL, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057–1098. doi:10.1016/S1473-3099(13)70318-9.
3. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. World Health Organization; 2015.
4. Guedes BN, Krambeck K, Durazzo A, Lucarini M, Santini A, Oliveira MBPP, et al. Natural antibiotics against antimicrobial resistance: sources and bioinspired delivery systems. *Braz J Microbiol*. 2024;55(3):2753–2766. doi:10.1007/s42770-024-01410-1.
5. Górniak I, Bartoszewski R, Króliczewski J. Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochem Rev*. 2019;18:241–272. doi:10.1007/s11101-018-9591-z.
6. Liu Y, Zhu J, Liu Z, Zhi Y, Mei C, Wang H. Flavonoids as promising natural compounds for combating bacterial infections. *Int J Mol Sci*. 2025;26(6):2455. doi:10.3390/ijms26062455.
7. Cushnie TPT, Lamb AJ. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*. 2011;38(2):99–107. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.02.014.
8. Flemming HC, Wingender J, Szewzyk U, Steinberg P, Rice SA, Kjelleberg S. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(9):563–575. doi:10.1038/nrmicro.2016.94.
9. Reygaert WC. Green tea catechins and their antimicrobial properties. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9105261. doi:10.1155/2018/9105261.
10. Cushnie TPT, Cushnie B, Lamb AJ. Alkaloids: an overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;44(5):377–386. doi:10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001.
11. Tillhon M, Guamán Ortiz LM, Lombardi P, Scovassi AI. Berberine: new perspectives for old remedies. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(10):1260–1267. doi:10.1016/j.bcp.2012.07.018.
12. Zhai X, Wu G, Tao X, Yang S, Lv L, Zhu Y, et al. Success stories of natural product-derived compounds from plants as multidrug resistance modulators in microorganisms. *RSC Adv*. 2023;13:7798–7817. doi:10.1039/D3RA00184A.
13. Cho YS, Oh J, Oh KH. Synergistic anti-bacterial and proteomic effects of epigallocatechin gallate on clinical isolates of imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Phytomedicine*. 2011;18(11):941–946. doi:10.1016/j.phymed.2011.03.012.
14. Chan BCL, Ip M, Lau CBS, Lui SL, Jolivald C, Ganem-Elbaz C, et al. Synergistic effects of baicalein with ciprofloxacin against NorA over-expressed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and inhibition of MRSA pyruvate kinase. *J Ethnopharmacol*. 2011;137(1):767–773. doi:10.1016/j.jep.2011.06.039.
15. Wojtyczka RD, Dziedzic A, Kępa M, Kubina R, Kabała-Dzik A, Mularz T, Idzik D. Berberine enhances the antibacterial activity of selected antibiotics against coagulase-negative *Staphylococcus* strains *in vitro*. *Molecules*. 2014;19(5):6583–6596. doi:10.3390/molecules19056583.
16. Xia S, Ma L, Wang G, Yang J, Zhang M, Wang X, Su J, Xie M. *In vitro* antimicrobial activity and the mechanism of berberine against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from bloodstream infection patients. *Infect Drug Resist*. 2022;15:1933–1944. doi:10.2147/IDR.S357077.
17. Kamurai B, Mombeshora M, Mukanganyama S. Repurposing of drugs for antibacterial activities on selected ESKAPE bacteria *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Microbiol*. 2020;2020:8885338. doi:10.1155/2020/8885338.

Recepcionat – 01.08.2026, Acceptat pentru publicare – 19.09.2026

Autor corespondent: *Agafia Cazacu, cazacu.agafia@gmail.com*

Declarația de conflict de interese: *Autorii declară lipsa conflictelor de interese.*

Declarația de finanțare: *Autorii declară lipsa finanțării externe pentru acest manuscris.*

Declarația de etică: *Nu se aplică. Articolul reprezintă o sinteză narativă a literaturii publicate și nu implică colectarea de date primare de la participanți umani sau animale.*

Contribuția autorilor: *Agafia Cazacu – conceptualizarea lucrării, căutarea și analiza literaturii de specialitate, interpretarea informațiilor și redactarea versiunii inițiale a manuscrisului; Greta Bălan – metodologia studiului, supervizarea, interpretarea critică a informațiilor și revizuirea manuscrisului.*

Ambii autori au citit și au aprobat versiunea finală și își asumă responsabilitatea pentru conținutul lucrării.

Citare: *Cazacu A, Bălan G. Sinergia compușilor naturali cu antibioticele în combaterea rezistenței la antimicrobiene [Synergy of natural compounds with antibiotics in combating antimicrobial resistance]. Arta Medica. 2026;100(3):e2026354. doi: 10.5281/zenodo.22847387*