

<https://doi.org/10.30857/2786-5371.2026.2.2>

Received: 26.02.2026  
Revised: 24.03.2026  
Accepted: 23.04.2026

Олена ІЩЕНКО, Ігор ОХРИМЕНКО

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

УДК 615.454.1:615.  
014.2:547.917:66.0

## ГІАЛУРОНОВА КИСЛОТА ТА ЇЇ РОЛЬ У СТВОРЕННІ ГІДРОГЕЛІВ 3 АНТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

**Мета.** Метою роботи є систематизація сучасних підходів до створення гідрогелів з антимікробними властивостями на основі гіалуронової кислоти, аналіз впливу її молекулярної маси та хімічної модифікації на біологічні властивості, а також обґрунтування ефективних стратегій дизайну гібридних систем із контрольованим вивільненням антимікробних агентів для застосування у рановій терапії та регенеративній медицині.

**Методика.** Дослідження базується на системному аналізі та узагальненні сучасних наукових публікацій, присвячених фізико-хімічним властивостям гіалуронової кислоти, методам її хімічного та фізичного зшивання, а також розробці антимікробних гідрогелів. Проведено порівняльний аналіз різних стратегій модифікації полімеру, включаючи ковалентне та фізичне зшивання, формування нанокмполімерів і створення стимул-чутливих систем. Оцінено вплив молекулярної маси гіалуронової кислоти на її антимікробні, протизапальні та регенеративні властивості.

**Результати.** Встановлено, що гіалуронова кислота є ефективною основою для створення гідрогелів завдяки високій біосумісності, біодеградабельності та здатності до хімічної функціоналізації. Показано, що її власна антимікробна активність є помірною та залежить від молекулярної маси, причому високомолекулярні форми проявляють переважно антиадгезивну та протизапальну дію. Доведено, що найбільш ефективними є гібридні гідрогелеві системи, які поєднують гіалуронову кислоту з антимікробними агентами (антибіотиками, полікатіонами, наночастинками металів або фотосенсибілізаторами). Визначено, що застосування динамічних ковалентних зв'язків та стимул-чутливих механізмів дозволяє реалізувати контрольоване, локалізоване та "on-demand" вивільнення активних компонентів.

**Наукова новизна.** Узагальнено сучасні уявлення про роль гіалуронової кислоти як функціональної основи для створення гідрогелів з антимікробними властивостями із урахуванням залежності біологічних ефектів від молекулярної маси полімеру. Розширено класифікацію стратегій дизайну гідрогелів шляхом інтеграції підходів ковалентного, фізичного та динамічного зшивання з концепціями стимул-чутливих систем. Обґрунтовано доцільність використання гібридних композицій, що поєднують регенеративні властивості гіалуронової кислоти з вираженою антимікробною активністю додаткових компонентів.

**Практична значимість.** Отримані результати можуть бути використані при розробці нових біоматеріалів для лікування інфікованих ран, опіків та післяопераційних ускладнень. Запропоновані підходи до створення гідрогелевих систем забезпечують підвищення ефективності локальної антимікробної терапії, зниження системного навантаження антибіотиків і мінімізацію ризику розвитку антимікробної резистентності. Результати дослідження також можуть бути застосовані у фармацевтичній технології, тканинній інженерії та біомедичних розробках при створенні ін'єкційних, імплантаційних і покривних матеріалів нового покоління.

**Ключові слова:** гідрогель; гіалуронова кислота; антимікробні властивості; молекулярна маса; хімічне та фізичне зшивання.

**Вступ.** Антимікробна резистентність є однією з найгостріших проблем сучасної медицини, що суттєво обмежує ефективність традиційної антибактеріальної терапії. Зростання кількості резистентних штамів мікроорганізмів призводить до ускладнень лікування інфекцій, особливо у випадках хронічних ран, опіків та післяопераційних уражень.

У зв'язку з цим, актуальним є створення нових лікарських форм, здатних забезпечувати локальну та контрольовану дію антимікробних агентів. Одним із перспективних напрямів є використання гідрогелевих систем доставки, які дозволяють підвищити ефективність терапії та знизити системну токсичність препаратів [1].

Гідрогелі є тривимірними гідрофільними полімерними структурами, здатними утримувати значні об'єми води та інкапсулювати біологічно активні речовини, що забезпечує їх поступове та контрольоване вивільнення у місці застосування [2, 3].

Антимікробна дія гідрогелів на основі гіалуронової кислоти (ГК) є багатофакторною та реалізується через поєднання контрольованого вивільнення лікарських речовин, бар'єрного ефекту та пригнічення формування бактеріальних біоплівки [2, 3]. Полімерна основа гідрогелю забезпечує пролонговану дифузію антимікробних агентів у зону ураження, підтримуючи їх терапевтичну концентрацію та підвищуючи ефективність локальної дії [3, 4]. Додатково гідратована структура гідрогелю знижує адгезію мікроорганізмів до ранової поверхні та обмежує їх проникнення в тканини, що є критично важливим для профілактики інфекційних ускладнень [2, 5]. Синергічний ефект ГК пов'язаний також із її здатністю модулювати процеси регенерації та запалення, що опосередковано підсилює антимікробну ефективність системи [4, 6].

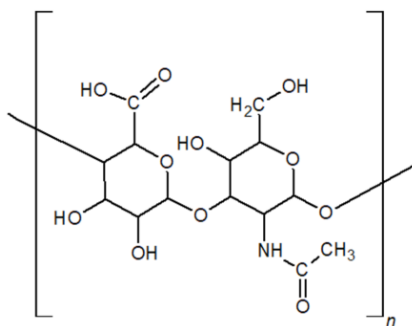
Завдяки високій біосумісності, можливості локального введення та формуванню вологого мікрооточення, вони сприяють прискоренню процесів репарації тканин і зменшенню запальної реакції [3, 7]. Крім того, гідрогелеві системи можуть виконувати функцію бар'єра, що обмежує колонізацію ранової поверхні патогенними мікроорганізмами та знижує ризик інфекційних ускладнень [5].

**Постановка завдання.** З огляду на зростаючу актуальність розробки ефективних біосумісних матеріалів для локальної антимікробної терапії та регенеративної медицини, виникає необхідність систематизації сучасних підходів до створення гідрогелевих систем на основі гіалуронової кислоти. Незважаючи на широкий спектр досліджень у цій галузі, залишаються недостатньо узагальненими питання впливу молекулярної маси полімеру та типу його хімічної модифікації на біологічні властивості кінцевих матеріалів, а також на ефективність контрольованого вивільнення антимікробних агентів.

У зв'язку з цим завданням даної роботи є – аналіз сучасних підходів до одержання антимікробних гідрогелів на основі гіалуронової кислоти; встановлення взаємозв'язку між молекулярною масою, структурними особливостями полімеру та його функціональними властивостями; узагальнення стратегій хімічної та фізичної модифікації гіалуронової кислоти для створення гібридних гідрогелевих систем; обґрунтування принципів одержання матеріалів із контрольованим вивільненням антимікробних речовин для застосування у медичній практиці.

**Результати дослідження.** Реалізація зазначених завдань дозволить сформувати науково обґрунтовані підходи до розробки гідрогелів нового покоління з підвищеною ефективністю та функціональністю.

Гіалуронова кислота (ГК) – лінійний нессульфатований глікозаміноглікан, побудований із повторюваних дисахаридних ланок D-глюкуронової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміну, з'єднаних  $\beta$ -1,3- і  $\beta$ -1,4-глікозидними зв'язками (рис. 1) [8].



Джерело: [8].

Рис. 1. Структура гіалуронової кислоти  
(D-глюкуронова кислота та N-ацетил-D-глюкозамінові)

Молекулярна маса природної ГК варіює в широкому діапазоні: від олігомерів (< 6 кДа) і низькомолекулярних форм ( $10^5$  Да) до високомолекулярної ГК (>  $10^6$  Да), що обумовлює суттєво різні біологічні ефекти полімеру [9]. ГК є одним з основних компонентів позаклітинного матриксу сполучних тканин і шкіри, відповідаючи за гідратацію, в'язкопружні властивості та біологічну сигналізацію через рецептор CD44 [10, 11]. У промисловому масштабі ГК отримують переважно бактеріальною ферментацією штамів *Streptococcus*, а останнім часом – рекомбінантними продуцентами зі статусом GRAS, що дозволяє контролювати молекулярну масу і чистоту продукту [12].

ГК характеризується високою біосумісністю, відсутністю імуногенності та здатністю до повної біодеградації [13].

Структурні особливості ГК (наявність карбоксильних та гідроксильних груп) забезпечують можливість її хімічної модифікації та утворення зшитих гідрогелевих систем. Це дозволяє інкапсулювати антимікробні агенти різної природи, включаючи: антибіотики, антисептики, наночастинки металів (Ag, ZnO), біологічно активні пептиди [4, 6, 14, 15]. Окрім функції носія, гіалуронова кислота проявляє власну біологічну активність, сприяючи регенерації тканин, зменшенню запалення та активації клітинної міграції [16].

Через високу гідрофільність та лінійну поліаніонну природу ГК утворює в'язкі розчини, але без хімічного або фізичного зшивання не формує стабільних гідрогелів [17, 18].

Доступні для модифікації карбоксильні, гідроксильні та N-ацетильні групи дозволяють реалізувати широкий діапазон властивостей. До найбільш поширених методів ковалентного зшивання належать обробка дивінілсульфоном (DVS) та 1,4-бутандіолдигліцидиловим етером (BDDE), карбодіімідна активація (EDC/NHS), фотозшивання метакрилованої ГК (НАМА), тіол-ен реакції за Майклом, реакція Дільса–Альдера, а також формування динамічних ковалентних зв'язків – основ Шиффа, гідразонових та боронатно-естерних [17, 18, 19]. Альтернативою є фізичне зшивання за рахунок іонних взаємодій з полівалентними катіонами ( $Fe^{3+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ) або поліелектролітна асоціація з полікатіонами на кшталт хітозану [18, 20]. S. Khunmanee et al. систематизували ці підходи з акцентом на ін'єкційні гідрогелі для тканинної інженерії, доставки ліків і загоєння ран [17], а Z. Luo et al. пізніше доповнили класифікацію, виділивши динамічні ковалентні системи як основу для самовідновлюваних і «розумних» гідрогелів [18]. Слід зауважити, що традиційні зшивачі (DVS, глутаральдегід, BDDE) можуть мати залишкову цитотоксичність, тому в сучасних роботах перевага надається біоортогональним реакціям у фізіологічних умовах [19].

Антимікробна дія ГК є предметом активного дослідження впродовж двох десятиліть. В роботі P. Pirnazar et al. [21] ще 1999 року показали бактеріостатичну дію ГК у діапазоні молекулярних мас близько 1300 кДа щодо орального та пародонтального мікробіому. Ardizzoni et al. в експериментах на 15 ATCC-штамах (стафілококи, ентерококи, *S. mutans*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Candida glabrata*, *C. parapsilosis*) виявили дозо-залежну інгібіцію росту мікроорганізмів, проте відзначили, що різні штами реагують неоднаково, а в деяких випадках ГК може навіть підтримувати ріст [22]. Огляд F. Zamboni et al. пропонує сучасну механістичну модель: *in vitro* прямий бактеріостатичний ефект пов'язаний із насиченням бактеріальних гіалуронідаз надлишком субстрату, що знижує здатність патогенів до проникнення в тканини; *in vivo* ефект здебільшого опосередкований імуномодуляцією та антиадгезивною дією гідратованого шару полімеру на епітеліальних поверхнях [11]. Snetkov et al. детально проаналізували, як зміна Mw впливає на структурні та біологічні властивості ГК: ультранизькомолекулярні фракції (0,4–4 кДа) індують білки теплового шоку; низькомолекулярна ГК ( $\leq 200$  кДа) має проангіогенну та прозапальну активність; високомолекулярна (> $10^6$  Да) – протизапальну, антиангіогенну та антиадгезивну дію стосовно бактерій [9]. С.Л. Romanò et al. узагальнили дані щодо клінічного використання ГК як локального антимікробного/антиадгезивного бар'єру для імплантів і показали її ефективність

у зменшенні утворення біоплівки *S. aureus* і *S. epidermidis*, особливо в комбінації з антибіотиками (ДАС-гідрогель) [23]. Важливим обмеженням є те, що бактерії з активною гіалуронідазою (стрептококи групи А, *S. aureus*) можуть нейтралізувати захисну дію ГК, перетворюючи її на потенційний субстрат для адгезії [11, 23].

Найпростішим підходом є навантаження гідрогелю готовим антибіотиком. A.L. Watson et al. розробили гідрогель ГК, ковалентно зшитий гентаміцином, що забезпечує контрольоване вивільнення антибіотика впродовж 9 діб і дозволяє знизити системну дозу при лікуванні опіків та шкірних інфекцій [24]. J. Andrade del Olmo et al. запропонували ін'єкційні гідрогелі ГК, зшиті BDDE, для локальної доставки ципрофлоксацину та моксифлоксацину з протизапальною дією [25].

Сучасні комплексної системи доставки лікарських речовин є гідрогелі на основі гіалуронової кислоти, зокрема композиції ГК/хітозан/гліцерофосфат із одночасним вивільненням ципрофлоксацину та карвакролу, демонструють контрольовану кінетику вивільнення, що відповідає моделі Хігучі [26]. Такі системи забезпечують виражене прискорення процесів загоєння ішемічних ран у експериментальних тваринних моделях завдяки поєднанню антимікробної та регенеративної дії [26].

Поєднання поліаніонної ГК із полікатионами реалізує антимікробний ефект завдяки руйнуванню негативно зарядженої бактеріальної мембрани. X. Wang et al. отримали гідрогелі ОНА/НА-ADH/QCS на основі динамічних зв'язків Шиффа з кватернізованим хітозаном, які показали високу ефективність загоєння ран в умовах морської води з агресивним грам-негативним середовищем [27]. L. Pérez-Álvarez et al. формували мультишарові покриття «ГК–хітозан» методом layer-by-layer, що знижували адгезію *S. aureus* і *E. coli* на поверхні поліетилентерефталату [28]. A. Sceglavs et al. нещодавно описали ін'єкційні гідрогелі ε-полілізін/ГК, які демонструють бактерицидну дію проти MRSA, порівнянну з комбінацією ванкомицину та гентаміцину, і, що особливо важливо, не індують резистентності навіть після серії пасажів [29].

Введення наночастинок срібла (AgNPs) дозволяє реалізувати багатоцільовий антимікробний механізм через руйнування мембрани, генерацію АФК та інгібування бактеріальних ферментів. G. Ferreira et al. показали, що молекулярна маса ГК-носія є критичним параметром: ГК молекулярною масою 200–600 кДа з адипогідрозидною модифікацією забезпечує оптимальну морфологію і бактерицидну активність AgNPs (зниження концентрації *E. coli* і *S. aureus* більше ніж на 3 log), тоді як 2 МДа ГК не утворює гомогенних наночастинок [30]. Розроблено термочутливий ін'єкційний гідрогель на основі гіалуронової кислоти, модифікований багатостінковими вуглецевими нанотрубками, декорованими наночастинами срібла (AgNPs), який характеризується здатністю до золь–гель переходу при температурах нижче фізіологічної [31]. За даними досліджень [32], нанокompозити, що містять наночастинки срібла (AgNPs) та оксиду цинку (ZnO), інкорпоровані в матриці природних полісахаридів, розглядаються як один із провідних напрямів розроблення антимікробних гідрогелевих систем.

Принципово новий клас становлять гідрогелі, які активують антимікробну дію лише у відповідь на присутність патогенів. R. Tian et al. розробили самовідновлюваний гідрогель на основі ГК, зшитий комплексом Fe<sup>3+</sup>-EDTA: бактеріальна гіалуронідаза, яку секретують патогени, локально руйнує матрицю та вивільняє Fe<sup>3+</sup>, що генерує гідроксильні радикали за реакцією Фентона саме в зоні інфекції, не пошкоджуючи здорові тканини [33]. За аналогічним принципом працюють рН-чутливі системи: гідрогель PEGDA/C-НА-AMSN з катехол-модифікованою ГК і Ag-допованими мезопористими наночастинами SiO<sub>2</sub> вивільняє Ag<sup>+</sup> у відповідь на закислення мікрооточення інфікованої рани [34]. Окремий напрям – фототермічні гідрогелі, в яких ГК поєднується з графеновим оксидом, MnO<sub>2</sub> або порфіриновими фотосенсибілізаторами для забезпечення антимікробної дії під дією NIR-опромінення [35].

**Висновки.** Гіалуронова кислота є перспективною біополімерною основою для створення гідрогелів з антимікробними властивостями завдяки поєднанню високої біосумісності, біодеградабельності та здатності формувати сприятливе вологе середовище для репарації тканин. Її участь у клітинній сигналізації через рецептор CD44 додатково сприяє активації процесів регенерації та відновлення ушкоджених тканин. Водночас власна антимікробна активність ГК є обмеженою, варіабельною та залежить від молекулярної маси, що зумовлює необхідність її використання переважно у складі комбінованих систем.

Найбільш ефективними підходами є розробка гібридних гідрогелевих основ, у яких гіалуронова кислота поєднується з іншими природними полімерами та біоактивними агентами, що забезпечує комплексний терапевтичний ефект – регенеративний, протизапальний та антимікробний. Перспективним напрямом подальших досліджень є створення багатокомпонентних систем доставки на основі гіалуронової кислоти, альгінату натрію та желатину, які дозволяють регулювати механічні властивості гідрогелів, керувати кінетикою вивільнення активних речовин і підвищувати ефективність локальної антимікробної терапії.

### References

### Література

1. Zhu, J., Cheng, H., Zhang, Z., Chen, K., Zhang, Q., Zhang, C., Gao, W., & Zheng, Y. (2024). Antibacterial Hydrogels for Wound Dressing Applications: Current Status, Progress, Challenges, and Trends. *Gels*, 10(8), 495. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels10080495>.
2. Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 18–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>.
3. Peppas, N. A., Hilt, J. Z., Khademhosseini, A., & Langer, R. (2006). Hydrogels in Biology and Medicine: From Molecular Principles to Bionanotechnology. *Advanced Materials*, 18(11), 1345–1360. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.200501612>.
4. Highley, C. B., Prestwich, G. D., & Burdick, J. A. (2016). Recent advances in hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 40, 35–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.008>.
5. Drury, J. L., & Mooney, D. J. (2003). Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials*, 24(24), 4337–4351. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(03\)00340-5](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(03)00340-5).
6. Jiang, S.-j., Zhang, X., Ma, Y., Tuo, Y., Qian, F., Fu, W., & Mu, G. (2016). Characterization of whey protein-carboxymethylated chitosan composite films with and without transglutaminase treatment. *Carbohydrate Polymers*, 153, 153–159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.094>.
7. Caló, E., & Khutoryanskiy, V. V. (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, 65, 252–267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>.
1. Zhu J., Cheng H., Zhang Z., Chen K., Zhang Q., Zhang C., Gao W., Zheng Y. Antibacterial Hydrogels for Wound Dressing Applications: Current Status, Progress, Challenges, and Trends. *Gels*. 2024. Vol. 10, № 8. Art. 495. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels10080495>.
2. Hoffman A. S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012. No. 64(Suppl). P. 18–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.010>.
3. Peppas N. A., Hilt J. Z., Khademhosseini A., Langer R. Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology. *Advanced Materials*. 2006. No. 18(11). P. 1345–1360. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.200501612>.
4. Highley C. B., Prestwich G. D., Burdick J. A. Recent advances in hyaluronic acid hydrogels. *Current Opinion in Biotechnology*. 2016. No. 40. P. 35–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.02.008>.
5. Drury J. L., Mooney D. J. Hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials*. 2003. No. 24(24). P. 4337–4351. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00340-5](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00340-5).
6. Jiang S.-j., Zhang X., Ma Y., Tuo Y., Qian F., Fu W., Mu G. Characterization of whey protein-carboxymethylated chitosan composite films with and without transglutaminase treatment. *Carbohydrate Polymers*. 2016. Vol. 153. P. 153–159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.094>.
7. Caló E., Khutoryanskiy V. V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*. 2015. No. 65. P. 252–267. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2014.11.024>.

8. Grabowski, M., Gmyrek, D., Żurawska, M., & Trusek, A. (2025). Hyaluronic Acid: Production Strategies, Gel-Forming Properties, and Advances in Drug Delivery Systems. *Gels*, 11(6), 424. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels11060424>.
9. Xue, Y., Chen, H., Xu, C., Yu, D., Xu, H., & Hu, Y. (2020). Synthesis of hyaluronic acid hydrogels by crosslinking the mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid and low-molecular-weight hyaluronic acid with 1,4-butanediol diglycidyl ether. *RSC advances*, 10(12), 7206–7213. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9ra09271d>.
10. Burdick, J. A., & Prestwich, G. D. (2011). Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Advanced materials*, 23(12), H41–H56. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201003963>.
11. Zamboni, F., Wong, C. K., & Collins, M. N. (2022). Hyaluronic acid association with bacterial, fungal and viral infections: Can hyaluronic acid be used as an antimicrobial polymer for biomedical and pharmaceutical applications? *Bioactive materials*, 19, 458–473. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.04.023>.
12. Boeriu, C. G., Springer, J., Kooy, F. K., van den Broek, L. A. M., & Eggink, G. (2013). Production Methods for Hyaluronan. *International Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2013, 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/624967>.
13. Fallacara, A., Baldini, E., Manfredini, S., & Vertuani, S. (2018). Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers*, 10(7), 701. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym10070701>.
14. Necas, J., Bartosikova, L., Brauner, P., & Kolar, J. (2008). Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinárni medicína*, 53(8), 397–411. DOI: <https://doi.org/10.17221/1930-VETMED>.
15. An, C., Li, H., Zhao, Y., Zhang, S., Zhao, Y., Zhang, Y., Yang, J., Zhang, L., Ren, C., Zhang, Y., Liu, J., & Wang, H. (2023). Hyaluronic acid-based multifunctional carriers for applications in regenerative medicine: A review. *International journal of biological macromolecules*, 231, 123307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123307>.
16. Toole B. P. (2004). Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nature reviews. Cancer*, 4(7), 528–539. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1391>.
17. Khunmanee, S., Jeong, Y., & Park, H. (2017). Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications. *Journal of tissue engineering*, 8, 2041731417726464. DOI: <https://doi.org/10.1177/2041731417726464>.
18. Luo, Z., Wang, Y., Xu, Y., Wang, J., & Yu, Y. (2023). Modification and crosslinking strategies for hyaluronic acid-based hydrogel biomaterials. *Smart*
8. Grabowski M., Gmyrek D., Żurawska M., Trusek A. Hyaluronic Acid: Production Strategies, Gel-Forming Properties, and Advances in Drug Delivery Systems. *Gels*. 2025. Vol. 11, № 6. Art. 424. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels11060424>.
9. Xue Y., Chen H., Xu C., Yu D., Xu H., Hu Y. Synthesis of hyaluronic acid hydrogels by crosslinking the mixture of high-molecular-weight hyaluronic acid and low-molecular-weight hyaluronic acid with 1,4-butanediol diglycidyl ether. *RSC Adv*. 2020. No. 10. P. 7206–7213. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9ra09271d>.
10. Burdick J. A., Prestwich G. D. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Adv Mater*. 2011. No. 23(12). P. H41–H56. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201003963>.
11. Zamboni F., Wong C. K., Collins M. N. Hyaluronic acid association with bacterial, fungal and viral infections: Can hyaluronic acid be used as an antimicrobial polymer for biomedical and pharmaceutical applications? *Bioact Mater*. 2022. Vol. 19. P. 458–473. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.04.023>.
12. Boeriu C. G., Springer J., Kooy F. K., van den Broek L. A. M., Eggink G. Production methods for hyaluronan. *Int J Carbohydr Chem*. 2013. Art. 624967. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/624967>.
13. Fallacara A. et al. Hyaluronic Acid in the Third Millennium: Perspectives in Dermatology. *Polymers*. 2018. No. 10(7). Art. 701. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym10070701>.
14. Necas J. et al. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni Medicina*. 2008. No. 53(8). P. 397–411. DOI: <https://doi.org/10.17221/1930-VETMED>.
15. An C., Li H., Zhao Y., Zhang S., Zhao Y., Zhang Y., Yang J., Zhang L., Ren C., Zhang Y., Liu J., Wang H. Hyaluronic acid-based multifunctional carriers for applications in regenerative medicine: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023. Vol. 231. P. 123307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123307>.
16. Tool, B. P. Hyaluronan: From extracellular glue to pericellular cue. *Nature Reviews Cancer*. 2004. No. 4. P. 528–539. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1391>.
17. Khunmanee S, Jeong Y, Park H. Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications. *J Tissue Eng*. 2017. No. 8. Art. 2041731417726464. DOI: <https://doi.org/10.1177/2041731417726464>.
18. Luo Z, Wang Y, Xu Y, Wang J, Yu Y. Modification and crosslinking strategies for hyaluronic acid-based hydrogel biomaterials. *Smart*

- medicine, 2(4), e20230029. DOI: <https://doi.org/10.1002/SMMD.20230029>.
19. Pérez, L. A., Hernández, R., Alonso, J. M., Pérez-González, R., & Sáez-Martínez, V. (2021). Hyaluronic Acid Hydrogels Crosslinked in Physiological Conditions: Synthesis and Biomedical Applications. *Biomedicines*, 9(9), 1113. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091113>.
20. Prakash, G., Clasky, A. J., Gadani, K., Nazeri, M., & Gu, F. X. (2024). Ion-mediated crosslinking of hyaluronic acid into hydrogels without chemical modification. *ChemRxiv*. 19 August 2024. DOI: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-rjqwq5>.
21. Pirnazar, P., Wolinsky, L., Nachnani, S., Haake, S., Pilloni, A., & Bernard, G. W. (1999). Bacteriostatic Effects of Hyaluronic Acid. *Journal of Periodontology*, 70: 370–374. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.4.370>.
22. Ardizzoni, A., Neglia, R. G., Baschieri, M. C., Cermelli, C., Caratozzolo, M., Righi, E., Palmieri, B., & Blasi, E. (2011). Influence of hyaluronic acid on bacterial and fungal species, including clinically relevant opportunistic pathogens. *Journal of materials science. Materials in medicine*, 22(10), 2329–2338. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-011-4408-2>.
23. Romanò, C. L., De Vecchi, E., Bortolin, M., Morelli, I., & Drago, L. (2017). Hyaluronic Acid and Its Composites as a Local Antimicrobial/Anti-adhesive Barrier. *Journal of bone and joint infection*, 2(1), 63–72. DOI: <https://doi.org/10.7150/jbji.17705>.
24. Watson, A. L., Eckhart, K. E., Wolf, M. E., & Sydlik, S. A. (2022). Hyaluronic Acid-Based Antibacterial Hydrogels for Use as Wound Dressings. *ACS applied bio materials*, 5(12), 5608–5616. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00647>.
25. Andrade Del Olmo, J., Pérez-Álvarez, L., Sáez Martínez, V., Benito Cid, S., Pérez González, R., Vilas-Vilela, J. L., & Alonso, J. M. (2022). Drug Delivery from Hyaluronic Acid-BDDE Injectable Hydrogels for Antibacterial and Anti-Inflammatory Applications. *Gels*, 8(4), 223. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8040223>.
26. Mashaqbeh, H., Hamed, R., Alzoubi, H., Obaidat, R., Alnaeif, M., Rezigue, M., Abukassab, H. T., Al-Farhan, W., & Obeid, M. (2025). Hyaluronic Acid/Chitosan/Glycerophosphate-Based In Situ-Forming Hydrogel for Accelerated Wound Healing. *Gels*, 11(10), 835. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels11100835>.
27. Wang, X., Xu, P., Yao, Z., Fang, Q., Feng, L., Guo, R., & Cheng, B. (2019). Preparation of Antimicrobial Hyaluronic Acid/Quaternized Chitosan Hydrogels for the Promotion of Seawater-Immersion Wound Healing. *Frontiers in bioengineering and Med.* 2023. No. 2(4). Art. 20230029. DOI: <https://doi.org/10.1002/SMMD.20230029>.
19. Pérez L. A., Hernández R., Alonso J. M., Pérez-González R., Sáez-Martínez V. Hyaluronic acid hydrogels crosslinked in physiological conditions: synthesis and biomedical applications. *Biomedicines*. 2021. No. 9(9). Art. 1113. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9091113>.
20. Prakash G., Clasky A. J., Gadani K., Nazeri M., Gu F. X. Ion-mediated crosslinking of hyaluronic acid into hydrogels without chemical modification. *ChemRxiv*. 19 August 2024. DOI: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-rjqwq5>.
21. Pirnazar P., Wolinsky L., Nachnani S., Haake S., Pilloni A., Bernard G. W. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontol*. 1999. No. 70(4). P. 370–374. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.4.370>.
22. Ardizzoni A., Neglia R. G., Baschieri M. C., Cermelli C., Caratozzolo M., Righi E., Palmieri B., Blasi E. Influence of hyaluronic acid on bacterial and fungal species, including clinically relevant opportunistic pathogens. *J Mater Sci Mater Med*. 2011. No. 22(10). P. 2329–2338. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-011-4408-2>.
23. Romanò C. L., De Vecchi E., Bortolin M., Morelli I., Drago L. Hyaluronic acid and its composites as a local antimicrobial/antiadhesive barrier. *J Bone Jt Infect*. 2017. No. 2(1). P. 63–72. DOI: <https://doi.org/10.7150/jbji.17705>.
24. Watson A. L., Eckhart K. E., Wolf M. E., Sydlik S. A. Hyaluronic acid-based antibacterial hydrogels for use as wound dressings. *ACS Appl Bio Mater*. 2022. No. 5(12). P. 5608–5616. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00647>.
25. Andrade del Olmo J., Pérez-Álvarez L., Sáez Martínez V., Benito Cid S., Pérez González R., Vilas-Vilela J. L., Alonso J. M. Drug delivery from hyaluronic acid–BDDE injectable hydrogels for antibacterial and anti-inflammatory applications. *Gels*. 2022. No. 8(4), Art. 223. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels8040223>.
26. Mashaqbeh H., Hamed R., Alzoubi H., Obaidat R., Alnaeif M., Rezigue M., Abukassab H. T., Al-Farhan W., Obeid M. Hyaluronic acid/chitosan/glycerophosphate-based in situ-forming hydrogel for accelerated wound healing. *Pharmaceutics*. 2025. No. 11(10). Art. 835. DOI: <https://doi.org/10.3390/gels11100835>.
27. Wang X., Xu P., Yao Z., Fang Q., Feng L., Guo R., Cheng B. Preparation of antimicrobial hyaluronic acid/quaternized chitosan hydrogels for the promotion of seawater-immersion wound healing. *Front Bioeng*

- biotechnology, 7, 360. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00360>.
28. Pérez-Álvarez, L., Ruiz-Rubio, L., Azua, I., Benito, V., Bilbao, A., & Vilas-Vilela, J. L. (2019). Development of multiactive antibacterial multilayers of hyaluronic acid and chitosan onto poly(ethylene terephthalate). *European Polymer Journal*, 112, 31–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.12.038>.
29. Scegljovs, A., Siverino, C., Skadins, I., Scegljova, M., Pirsko, V., Moriarty, T. F., Kroica, J., & Salma-Ancane, K. (2025). Injectable  $\epsilon$ -Polylysine/Hyaluronic Acid Hydrogels with Resistance-Preventing Antibacterial Activity for Treating Wound Infections. *ACS applied bio materials*, 8(11), 9916–9930. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.5c01252>.
30. Ferreres, G., Pérez-Rafael, S., Torrent-Burgués, J., & Tzanov, T. (2021). Hyaluronic Acid Derivative Molecular Weight-Dependent Synthesis and Antimicrobial Effect of Hybrid Silver Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13428. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222413428>.
31. Makvandi, P., Ashrafizadeh, M., Ghomi, M., Najafi, M., Hossein, H. H. S., Zarrabi, A., Mattoli, V., & Varma, R. S. (2021). Injectable hyaluronic acid-based antibacterial hydrogel adorned with biogenically synthesized AgNPs-decorated multi-walled carbon nanotubes. *Progress in biomaterials*, 10(1), 77–89. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40204-021-00155-6>.
32. Kapusta, O., Jarosz, A., Stadnik, K., Giannakoudakis, D. A., Barczyński, B., & Barczak, M. (2023). Antimicrobial Natural Hydrogels in Biomedicine: Properties, Applications, and Challenges—A Concise Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(3), 2191. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032191>.
33. Tian, R., Qiu, X., Yuan, P., Lei, K., Wang, L., Bai, Y., Liu, S., & Chen, X. (2018). Fabrication of Self-Healing Hydrogels with On-Demand Antimicrobial Activity and Sustained Biomolecule Release for Infected Skin Regeneration. *ACS applied materials & interfaces*, 10(20), 17018–17027. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b01740>.
34. Huang, L., Li, W., Guo, M., Huang, Z., Chen, Y., Dong, X., Li, Y., & Zhu, L. (2023). Silver doped-silica nanoparticles reinforced poly (ethylene glycol) diacrylate/hyaluronic acid hydrogel dressings for synergistically accelerating bacterial-infected wound healing. *Carbohydrate polymers*, 304, 120450. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120450>.
35. Ren, Y., Ma, S., Zhang, D., Guo, S., Chang, R., He, Y., Yao, M., & Guan, F. (2022). Functionalized injectable hyaluronic acid hydrogel with antioxidative and
- Biotechnol.* 2019. No. 7. Art. 360. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00360>.
28. Pérez-Álvarez L, Ruiz-Rubio L, Lizundia E, Hernáez E, Vilas-Vilela JL, León LM. Development of multiactive antibacterial multilayers of hyaluronic acid and chitosan onto poly(ethylene terephthalate). *Eur Polym J.* 2019. No. 112. P. 31–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.12.038>.
29. Scegljovs A., Siverino C., Skadins I., Scegljova M., Pirsko V., Moriarty T. F., Kroica J., Salma-Ancane K. Injectable  $\epsilon$ -polylysine/hyaluronic acid hydrogels with resistance-preventing antibacterial activity for treating wound infections. *ACS Appl Bio Mater.* 2025. No. 8(11). P. 9916–9930. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsabm.5c01252>.
30. Ferreres G., Pérez-Rafael S., Torrent-Burgués J., Tzanov T. Hyaluronic Acid Derivative Molecular Weight-Dependent Synthesis and Antimicrobial Effect of Hybrid Silver Nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. No. 22. Art. 13428. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222413428>.
31. Makvandi P., Ashrafizadeh M., Ghomi M., Najafi M., Hossein H. H. S., Zarrabi A., Mattoli V., Varma R. S. Injectable hyaluronic acid-based antibacterial hydrogel adorned with biogenically synthesized AgNPs-decorated multi-walled carbon nanotubes. *Prog Biomater.* 2021. No. 10(1). P. 77–89. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40204-021-00155-6>.
32. Kapusta O., Jarosz A., Stadnik K., Giannakoudakis D. A., Barczyński B., Barczak M. Antimicrobial natural hydrogels in biomedicine: properties, applications, and challenges—a concise review. *Int J Mol Sci.* 2023. No. 24(3). Art. 2191. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24032191>.
33. Tian R., Qiu X., Yuan P., Lei K., Wang L., Bai Y., Liu S., Chen X. Fabrication of self-healing hydrogels with on-demand antimicrobial activity and sustained biomolecule release for infected skin regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018. No. 10(20). P. 17018–17027. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b01740>.
34. Huang L., Li W., Guo M., Huang Z., Chen Y., Dong X., Li Y., Zhu L. Silver doped-silica nanoparticles reinforced poly (ethylene glycol) diacrylate/hyaluronic acid hydrogel dressings for synergistically accelerating bacterial-infected wound healing. *Carbohydrate polymers.* 2023. Vol. 304. Art. 120450. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120450>.
35. Ren Y., Ma S., Zhang D., Guo S., Chang R., He Y., Yao M., Guan F. Functionalized injectable hyaluronic acid hydrogel with antioxidative and

and photothermal antibacterial activity for infected wound healing. *International journal of biological macromolecules*, 210, 218–232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.05.024>. | photothermal antibacterial activity for infected wound healing. *Int J Biol Macromol*. 2022. Vol. 210. P. 218–232. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.05.024>.

**ISHCHENKO OLENA**

Doctor of Technical Sciences, Professor,  
Professor of the Department of Industrial Pharmacy,  
Kyiv National University of Technologies  
and Design, Ukraine

<https://orcid.org/0000-0002-9510-6005>

Scopus Author ID: 57200013816

Researcher ID: GYV-0809-2022

E-mail: [ishhenko.ov@knuud.edu.ua](mailto:ishhenko.ov@knuud.edu.ua)

**OKHRIMENKO IGOR**

Postgraduate Student at the  
Department of Chemical Technologies and Resource  
Saving  
Kyiv National University of Technologies and Design

<https://orcid.org/0009-0002-4338-8917>

E-mail: [okhrimenko.iv@knuud.edu.ua](mailto:okhrimenko.iv@knuud.edu.ua)

**Olena ISHCHENKO, Igor OKHRIMENKO**

*Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine*

**HYALURONIC ACID AND ITS ROLE IN THE FORMATION OF HYDROGELS  
WITH ANTIMICROBIAL PROPERTIES**

**Purpose.** The aim of this study is to systematise current approaches to the development of hyaluronic acid-based hydrogels with antimicrobial properties, to analyse the influence of its molecular weight and chemical modifications on biological properties, and to develop effective strategies for designing hybrid systems with controlled release of antimicrobial agents for use in wound therapy and regenerative medicine.

**Methodology.** The study is based on a systematic analysis and synthesis of current scientific publications on the physicochemical properties of hyaluronic acid, methods of its chemical and physical cross-linking, and the development of antimicrobial hydrogels. A comparative analysis of various polymer modification strategies was conducted, including covalent and physical cross-linking, nanocomposite formation, and the creation of stimulus-responsive systems. The influence of hyaluronic acid molecular weight on its antimicrobial, anti-inflammatory, and regenerative properties was assessed.

**Findings.** It has been established that hyaluronic acid is an effective matrix for the formation of hydrogels due to its high biocompatibility, biodegradability, and capacity for chemical functionalization. It has been shown that its intrinsic antimicrobial activity is moderate and depends on molecular weight, with high-molecular-weight forms exhibiting predominantly anti-adhesive and anti-inflammatory effects. It has been demonstrated that the most effective systems are hybrid hydrogels combining hyaluronic acid with antimicrobial agents (antibiotics, polycations, metal nanoparticles, or photosensitizers). It has been established that the use of dynamic covalent bonds and stimulus-responsive mechanisms enables the controlled, localized, and ‘on-demand’ release of active components.

**Originality.** The current understanding of hyaluronic acid's role as a functional basis for the creation of antimicrobial hydrogels has been summarised, taking into account the dependence of biological effects on the polymer's molecular weight. The classification of hydrogel design strategies has been expanded by integrating approaches involving covalent, physical, and dynamic cross-linking with the concepts of stimulus-responsive systems. The feasibility of hybrid compositions combining the regenerative properties of hyaluronic acid with the pronounced antimicrobial activity of additional components has been demonstrated.

**Practical value.** The results obtained can be used to develop new biomaterials for the treatment of infected wounds, burns, and post-operative complications. The proposed approaches to creating hydrogel systems ensure increased effectiveness of local antimicrobial therapy, reduced systemic burden of antibiotics, and minimized risk of antimicrobial resistance. The research findings may also be applied in pharmaceutical technology, tissue engineering, and biomedical development to create a new generation of injectable, implantable, and coating materials.

**Keywords:** hydrogel; hyaluronic acid; antimicrobial properties; molecular weight; chemical and physical cross-linking.