

Н. В. Двінських, Н. В. Хохленкова, О. С. Калюжная, А. В. Соловйова, О. Г. Александрова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження з розробки складу жувальних пастилок з пробіотичними властивостями.

1. Обґрунтування діючої речовини

Останнім часом настає нове розуміння концепції пробіотиків – використання замість живих клітин мікроорганізмів їхніх метаболітів. Вони здатні як пригнічувати розвиток патогенних бактерій, так і ефективно стимулювати розмноження індигенної мікрофлори. Можливо, метабіотики виявляться більш ефективними, ніж традиційні живі пробіотики. Ураховуючи перспективність пробіотичних ліків нового покоління та швидке зростання зацікавленості суб'єктів фармацевтичного ринку до такої нової лікарської форми, як пастилки, пропонуємо створення жувальних пастилок із вмістом екзометаболітів лактобактерій, фармакологічна дія яких спрямована на профілактику та лікування дисбалансу мікрофлори ротової порожнини.

Мета роботи – теоретично-експериментально обґрунтувати вибір екзометаболітного комплексу лактобактерій як діючої речовини лікарського засобу з пробіотичними властивостями у формі жувальних пастилок.

Матеріали та методи. Як об'єкт досліджень використовували екзометаболітний комплекс штаму *Lactobacillus plantarum* UCM–2693. Визначення кислотності, вмісту кислоти молочної, оптичної густини мікробної суспензії, кількісний облік лактобактерій виконували відповідно до загальноприйнятих методів, зазначених у ДФУ.

Результати та їх обговорення. Виявлено бактеріотропну дію екзометаболітного комплексу *L. plantarum* UCM–2693 на лактобактерії пробіотичного препарату «Лактобактерин-Біофарма» за культивування на середовищі з екзометаболітами проти контрольних зразків. Цей прийом стимулює кислотоутворення, проліферацію пробіотичних мікроорганізмів, змінює характеристики фаз їхнього зростання – скорочує лаг-фазу, пришвидшує експоненційну фазу, що може прискорити настання терапевтичного ефекту, та є доказом доцільності використання цієї діючої речовини в складі жувальних пастилок з пробіотичними властивостями.

Висновки. Обґрунтовано вибір екзометаболітного комплексу лактобактерій (ЕМК) як діючої речовини нового лікарського препарату групи метабіотиків у формі жувальних пастилок. Отримано ЕМК лактобактерій та досліджено його бактеріотропну дію.

Ключові слова: екзометаболітний комплекс; жувальні пастилки; лактобактерії; біомаса; кислотність

N. V. Dvinskykh, N. V. Khokhlenkova, O. S. Kaliuzhnaia, A. V. Soloviova, O. G. Aleksandrova
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study on the development of the composition of chewable lozenges with probiotic properties. 1. Substantiation of the active substance

In recent times, a new understanding of the concept of probiotics has emerged – the use of their metabolites instead of living cells of microorganisms. They can both inhibit the development of pathogenic bacteria and effectively stimulate the reproduction of indigenous microflora. It is possible that metabiotics will be more effective than traditional live probiotics. Taking into account the prospects of new-generation probiotic drugs and the rapid growth of interest of pharmaceutical market entities in such a new dosage form as lozenges, we have proposed to create chewable lozenges containing *Lactobacillus* exometabolites, which pharmacological action is aimed at preventing and treating an imbalance of the oral cavity microflora.

Aim. To theoretically and experimentally substantiate the choice of the exometabolite complex of lactobacilli as the active substance of a medicinal product with probiotic properties in the form of chewable lozenges.

Materials and methods. The exometabolite complex of the *Lactobacillus plantarum* UCM-2693 strain was used as the study object. Acidity, the lactic acid content, the optical density of a microbial suspension, as well as the quantitative count of lactobacilli were determined in accordance with the generally accepted methods specified in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU).

Results and discussion. The bacteriotropic effect of the exometabolite complex of *L. plantarum* UCM-2693 was detected on lactobacilli of the probiotic drug "Lactobacterin-Biopharma" when cultured on a medium with exometabolites compared to the control sample. This technique has a stimulating effect on the acid formation, proliferation of probiotic microorganisms, changes the characteristics of their growth phases, namely reduces the lag phase, accelerates the exponential phase, which can accelerate the onset of the therapeutic effect, and is the proof of the feasibility of using this active substance in the composition of chewable lozenges with probiotic properties.

Conclusions. The choice of the exometabolite complex of lactobacilli as the active substance of a new drug from the group of metabiotics in the form of chewable lozenges has been substantiated. The exometabolite complex of lactobacilli has been obtained, and its bacteriotropic effect has been studied.

Keywords: exometabolite complex; chewable lozenges; lactobacilli; biomass; acidity

Вступ. Унаслідок незбалансованого харчування, дефіциту вітамінів та мікроелементів, вживання антибіотиків, забруднення довкілля відбувається руйнування природних мікробіоценозів людини. Тому важливим є створення препаратів, що відновлюють мікроекологічний баланс [1].

На думку фахівців, настає нове розуміння концепції пробіотиків або її природний розвиток. Пробиотики, які містять метаболіти бактерій, називають «метабіотики» або «постбіотики». Вони здатні, з одного боку, пригнічувати розвиток патогенних бактерій, а з іншого боку – ефективно стимулювати розмноження індигенної мікрофлори. І, можливо, метабіотики виявляться більш ефективними, ніж традиційно використовувані живі пробіотики.

До переваг метабіотиків, крім більшого терапевтичного потенціалу, відносять високу біодоступність, відсутність конфлікту з власною мікробіотою, відсутність латентного періоду, безпеку, вищі споживчі властивості та терміни придатності [2, 3].

Однією з перспективних лікарських форм, які набувають популярності на фармацевтичному ринку в Україні та закордоном, є пастилки «жувального типу» [4-6]. Але асортимент пастилок вітчизняного виробництва, якщо порівнювати з імпортованими, є доволі вузький [7]. Крім того, більшість пастилок позиціоновано як добавки дієтичні.

Такий стан зумовлює перспективність розробки нових ЛЗ у формі пастилок, які поповнять цей сегмент ринку вітчизняними ліками, дадуть змогу урізноманітнити відомі лінійки ЛЗ за рахунок нової лікарської форми, створити ліки з новими сучасними та ефективними активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ). Пастилки, особливо жувальні, є привабливою ЛФ для окремих шарів споживачів, насамперед для молодого покоління, тому що мають споживчі характеристики, відмінні від традиційних «несмачних» ліків.

Окрім таких споживчих характеристик, як приємність і легкість застосування, а також комплайєнс пацієнтів, ця ЛФ має певні суттєві переваги, наприклад, помірну складність технологічного процесу, можливість додавати АФІ більшості видів хімічних та біологічних молекул, суміщати АФІ, які несумісні в інших ЛФ, маскувати їхні неприємні смакові властивості, пролонгувати вивільнення та тривалість фармакологічної дії, можливість отримати не тільки системний ефект, а й місцевий, що буває утруднено, особливо для слизової ротової порожнини, тощо [4-6].

З огляду на перспективність та актуальність створення пробіотичних ЛЗ нового покоління – метабіотиків, та дедалі більшу зацікавленість суб'єктів фармацевтичного ринку до такої нової лікарської форми, як пастилки, пропонуємо створення пастилок жувальних із вмістом екзометаболітного комплексу (ЕМК) лактобактерій, фармакологічна дія якого передбачувано спрямована на профілактику та лікування захворювань ротової порожнини, спричинених дисбалансом пробіотичної мікрофлори.

Мета роботи – теоретично-експериментально обґрунтувати вибір екзометаболітного комплексу лактобактерій як діючої речовини ЛЗ з пробіотичними властивостями у формі жувальних пастилок для надання місцевої дії в ротовій порожнині.

Матеріали та методи. Як об'єкти дослідження використовували культуральну рідину з екзометаболітами, отриману після культивування виробничого штаму *Lactobacillus plantarum* UCM-2693 глибинним рідкофазним способом. Розділення культуральної рідини та біомаси здійснювали на лабораторній центрифугі ОПН-8 зі швидкістю 5000 об./хв протягом 5 хв. Фільтрували супернатант через комплект мембран «Міліпор» з рейтингом пор 0,8 мкм (попередня фільтрація) та 0,2 мкм (стерилізувальна фільтрація). Визначали рН потенціометрично [8] на рН-метрі марки «рН-305».

Вміст кислоти молочної визначали титриметричним методом та потенціометрично [8]. Кількісний облік лактобактерій здійснювали методом послідовних розведень з висівом в живильне середовище глибинним чашковим методом [9], динаміку мікробного зростання за оптичною густиною досліджували спектрофотометричним методом на спектрофотометрі ULAB 101 за довжини хвилі 600 нм [8].

Результати та їх обговорення. Для отримання екзометаболітного комплексу штаму *Lactobacillus plantarum* UCM-2693 вирощували на живильному середовищі МРС-1 за температури 37 °С протягом 72 годин. Після закінчення інкубації розділяли культуральну рідину та біомасу. Супернатант (культуральну рідину з екзометаболітами) декантували з осаду та в асептичних умовах фільтрували в стерильні флакони. Із цим рН отриманого екзометаболітного комплексу $4,55 \pm 0,02$.

Для підтвердження доцільності використання в складі жувальних пастилок з пробіотичними властивостями як діючої речовини ЕМК лактобактерій досліджували його бактеріотропну дію. Для цього культивували в присутності отриманого ЕМК лактобактерії, які є основою пробіотичного ЛЗ – препарату «Лактобактерин-Біофарма, порошок д/ор. та місц. заст. по 5 доз у флак. №10». Препарат містить живі штами лактобактерій *Lactobacillus fermentum* або *Lactobacillus plantarum*. Одна доза містить не менше 2×10^9 КУО лактобактерій.

Для виявлення бактеріотропної дії екзометаболітів досліджували активність кислотоутворення та накопичення біомаси лактобактерій за їх культивування на середовищі з додаванням ЕМК.

Метою було дослідити вплив ЕМК штаму *L. plantarum* UCM-2693 на розвиток інших штамів лактобактерій.

Суспензію культури лактобактерій отримували шляхом регідратації препарату «Лактобактерин-Біофарма» у співвідношенні 1 доза на 5 мл 0,9 % стерильного розчину натрію хлориду.

Для визначення впливу метаболічної композиції на зростання клітин 10 мл отриманого ЕМК і такий

же об'єм суспензії лактобактерій вносили в 80 мл 0,5 % стерильного розчину глюкози і витримували в термостаті за температури 37 ± 1 °С протягом 68 год. У контрольні пробірки вносили 80 мл 0,5 % розчину глюкози, 10 мл розчину 0,9 % натрію хлориду, 10 мл культури лактобактерій.

Під час усього циклу вирощування через певні проміжки часу відбирали зразки для визначення концентрації бактерій, оптичної густини суспензії та кислотності.

Оптичну густину суспензії культури визначає ефект світлорозсіювання. Світлорозсіювання своєю чергою прямо пропорційне концентрації клітин у середовищі. Оптична щільність, вимірювана за 600 нм, відображає концентрацію клітин лактобактерій у середовищі. Результати досліджень наведено в табл. 1 та 2.

Графіки, наведені на рис. 1-3, наочно відображують отримані результати щодо зміни кількості біомаси та кислотності середовища протягом культивування.

Таблиця 1

Динаміка збільшення кількості лактобактерій

Тривалість культивування, год	Контрольний зразок			Зразок з 10 % ЕМК		
	Кількість КУО/мл	Ig	Оптична густина	Кількість КУО/мл	Ig	Оптична густина
0 (вихідні дані)	$4,4 \times 10^8$	8,64	$0,210 \pm 0,005$	$4,4 \times 10^8$	8,64	$0,210 \pm 0,005$
8	$5,3 \times 10^8$	8,72	$0,252 \pm 0,008$	$6,7 \times 10^8$	8,83	$0,274 \pm 0,012$
20	$8,7 \times 10^8$	8,94	$0,329 \pm 0,015$	$1,5 \times 10^9$	9,18	$0,438 \pm 0,006$
28	$1,1 \times 10^9$	9,04	$0,382 \pm 0,005$	$4,4 \times 10^9$	9,64	$0,498 \pm 0,014$
40	$1,5 \times 10^9$	9,18	$0,431 \pm 0,005$	$5,1 \times 10^9$	9,71	$0,721 \pm 0,002$
48	$2,3 \times 10^9$	9,36	$0,533 \pm 0,012$	$6,2 \times 10^9$	9,79	$0,933 \pm 0,005$
60	$2,6 \times 10^9$	9,42	$0,533 \pm 0,005$	$6,3 \times 10^9$	9,80	$0,935 \pm 0,005$
68	$2,4 \times 10^9$	9,38	$0,536 \pm 0,005$	$6,3 \times 10^9$	9,80	$0,937 \pm 0,005$

Примітка. n=3.

Таблиця 2

Динаміка зміни кислотності середовища культивування

Тривалість культивування, год	Кислотність активна (рН), титрована (°Т)			
	Контрольний зразок		Зразок з 10 % ЕМК	
	рН	°Т	рН	°Т
1	2	3	4	5
0	$5,54 \pm 0,02$	38	$5,42 \pm 0,01$	35
8	$5,41 \pm 0,05$	55	$5,29 \pm 0,05$	66
20	$4,65 \pm 0,03$	69	$4,05 \pm 0,03$	127
28	$4,51 \pm 0,02$	136	$3,60 \pm 0,02$	176
40	$4,45 \pm 0,02$	187	$3,49 \pm 0,02$	231
48	$4,44 \pm 0,03$	245	$3,48 \pm 0,01$	267
60	$4,41 \pm 0,03$	245	$3,47 \pm 0,01$	268
68	$4,41 \pm 0,02$	244	$3,47 \pm 0,01$	267

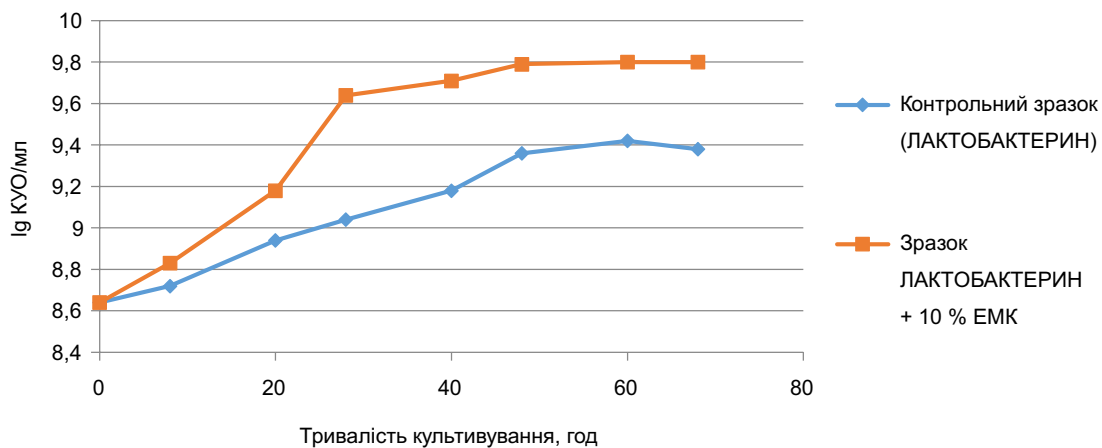


Рис. 1. Динаміка збільшення біомаси лактобактерій залежно від тривалості культивування

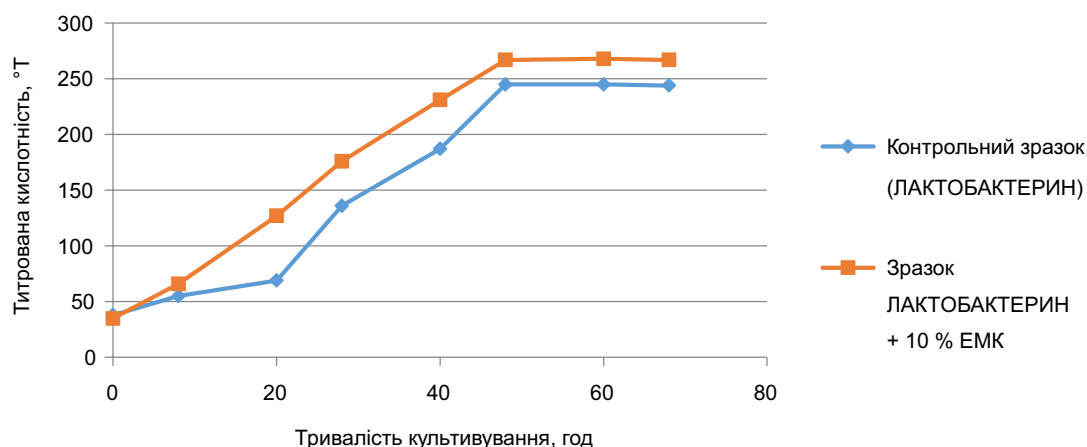


Рис. 2. Динаміка змін титрованої кислотності суспензії лактобактерій залежно від тривалості культивування

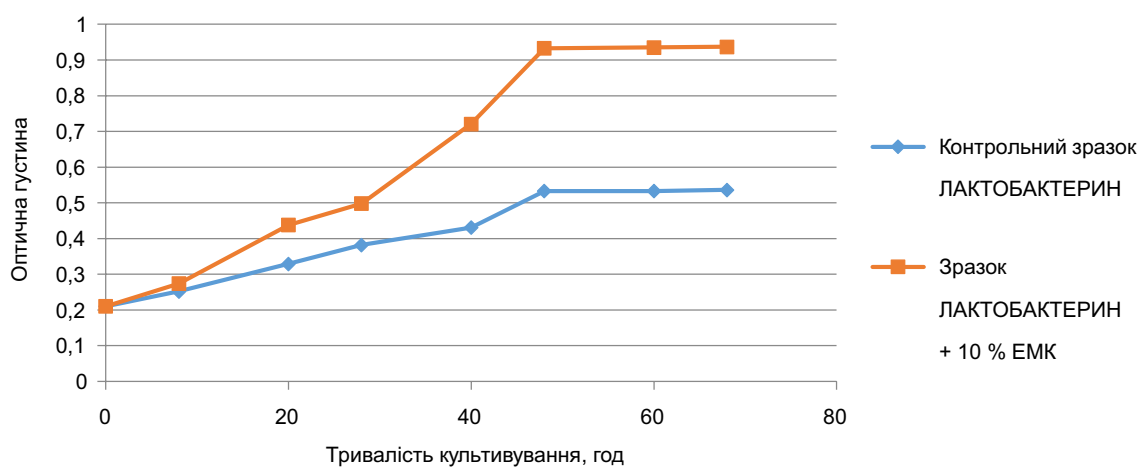


Рис. 3. Динаміка зміни оптичної густини в середовищі культивування

Аналіз даних щодо збільшення біомаси культури лактобактерій під час культивування в середовищі з додаванням 10 % ЕМК та в середовищі без додавання екзометаболітів (контрольні зразки) виявив таке:

- додавання ЕМК до середовища культивування надає стимулювальний вплив, кількість життєздатних клітин після 24 годин культивування ставала більшою, ніж у вихідній суспензії, та значно вищою, ніж у контрольній;
- порівняння кривих зростання культури на рис. 1 засвідчило, що внесення комплексу метаболітів скорочує лаг-фазу, ділянка лог-фази стає крутішою, раніше настає стаціонарна фаза, що може прискорити настання терапевтичного ефекту через швидке накопичення біомаси;
- аналіз кривих на рис. 2 підтверджує зроблені висновки. Наявне активізування кислотоутворення, що свідчить про більш високу специфічну активність лактобактерій у присутності ЕМК.

Аналіз результатів досліджень бактеріотропної дії ЕМК однозначно виявив наявність стимулювального ефекту на зростання лактобактерій. Отримані експериментальні результати є доказом доцільності розробки запропонованого ЛЗ: у присутності ЕМК молочнокислі бактерії активніше розмножуються, що можна використовувати для відновлення їх природної кількості в організмі, порушеної через певні

причини. Тому ЕМК можна використовувати як основні діючі речовини профілактичних та лікувальних ЛЗ та добавок дієтичних.

Висновки та перспективи подальших досліджень. На підставі опрацювання даних наукових джерел обґрунтовано актуальність розробки нового лікарського препарату у формі жувальних пастилок, який належить до перспективної групи метабіотиків і містить ЕМК лактобактерій.

Отримано ЕМК лактобактерій та досліджено його бактеріотропну дію. Результати експериментальних робіт є доказом доцільності проведених досліджень та підґрунтям для їх продовження за кількома напрямками: визначення оптимальних параметрів отримання нативних метаболітичних комплексів пробіотичних бактерій, способів їх очищення (центрифугування, ультрафільтрація, виснажлива фільтрація, діаліз та їх комбінації), дослідження антагоністичних властивостей екзометаболітичних сумішей різних штамів пробіотичних бактерій.

Окрім основного компонента культуральної рідини лактобактерій – молочної кислоти, на частку якої припадає 70 % від загальної кількості метаболітів, у ній присутні солі фосфорної кислоти (14 %), а також амінокислоти, карбонові кислоти, жирні кислоти, багатоатомні спирти, цукри та полісахариди, які в сумі складають до 16 % від загальної кількості метаболітів [10]. Отже, важливим напрямом досліджень

є вивчення якісного та кількісного складу екзометаболітних сумішей залежно від штаму-продуцента, умов та параметрів культивування.

Розробка технології отримання та стандартизація ЕМК лактобактерій – необхідні етапи створення препаратів з додаванням біологічно активних речовин,

продукованих клітинами лактобактерій та інших пробіотичних мікроорганізмів, які є складовою нормальної мікрофлори, для забезпечення стану нормобіозу в різних біотопах організму господаря, а отже, і його повноцінної життєдіяльності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics / H. Yang et al. *Annals of Palliative Medicine*. 2021. Vol. 10, № 2. DOI: 10.21037/apm-20-1365.
2. Singh A., Vishwakarma V., Singhal B. Metabiotics: the functional metabolic signatures of probiotics: current state-of-art and future research priorities – Metabiotics: probiotics effector molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2018. № 9. P. 147-189. DOI:10.4236/abb.2018.94012.
3. Shaikh A. M., Sreeja V. Metabiotics and their health benefits. *Intl J Food Ferment*. 2017. № 6 (1). P. 11-23. DOI:10.5958/2321-712X.2017.00002.3.
4. Pothu Renuka, Yamsani Madhusudan. Lozenges formulation and evaluation: a review. *JAPR*. 2014. Vol. 5, Iss. 5. P. 290-298.
5. Sandesh Sul. Medicated lozenges as an easy to use dosage forms. *WJPR*. 2018. Vol. 7, № 16. P. 305-322.
6. Виробництво желеєвих цукерок: можливості для нутрицевтичних і фармацевтичних препаратів. *Фармацевтична галузь*. 2023, № 3 (96) червень. URL: <https://promoboz.com/ru/journal/2023/3-96-2023/vyrobnytstvo-zhelejnyh-tsukerok-mozhlyvosti-dlyanutrytsevychnyh-i-farmatsevychnyh-preparativ/>.
7. Комpendіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>.
8. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Т. 2. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.
9. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доп. 5. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.
10. Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding Applications in Food Industry / Y. Wang et al. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2021. № 9. P. 612285. DOI: 10.3389/fbioe.2021.612285.

REFERENCES

1. Yang, H., Liu, Y., Cai, R., Li, Y., Gu, B. (2021). A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics. *Annals of Palliative Medicine*, 10, 2. doi: 10.21037/apm-20-1365.
2. Singh, A., Vishwakarma, V., Singhal, B. (2018). Metabiotics: the functional metabolic signatures of probiotics: current state-of-art and future research priorities – Metabiotics: probiotics effector molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 9, 147-189. doi: 10.4236/abb.2018.94012.
3. Shaikh, A. M., Sreeja, V. (2017). Metabiotics and their health benefits. *Intl J Food Ferment*, 6 (1), 11-23. doi: 10.5958/2321-712X.2017.00002.3.
4. Pothu Renuka, Yamsani Madhusudan (2014). Lozenges formulation and evaluation: a review. *Lozenges formulation and evaluation: a review. JAPR*, 5, 5, 290-298.
5. Sandesh Sul (2018). Medicated lozenges as an easy to use dosage forms. *WJPR*, 7, 16, 305-322.
6. Vyrobnystvo zheleinykh tsukerok: mozhlyvosti dlia nutrytsevychnykh i farmatsevychnykh preparativ (2023). *Farmatsevychna haluz*, 3 (96), cherven. Available at: <https://promoboz.com/ru/journal/2023/3-96-2023/vyrobnytstvo-zhelejnyh-tsukerok-mozhlyvosti-dlyanutrytsevychnyh-i-farmatsevychnyh-preparativ/>.
7. Kompendium. Likarski preparaty: Spetsializovane medychne internet-vydannia. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/>.
8. Derzhavna farmakopeja Ukrainy : v 3 t. T. 1. (2015). / DP «Ukrainskyj naukovyj farmakopejnyj centr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Kharkiv.
9. Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2021). / DP «Ukrainskyj naukovyj farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Dopov. 5. Kharkiv.
10. Wang, Y., Wu, J., Lv, M., Shao, Z., Hungwe, M., Wang, J. et al. (2021). Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding Applications in Food Industry. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 612285. doi: 10.3389/fbioe.2021.612285.

Відомості про авторів:

Двінських Н. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: begunova1203@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3811-9317>

Хохленкова Н. В., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Калюжная О. С., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kalyuzhnaya.o.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Соловійова А. В., доктор філософії, асистентка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: soloviova.alina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2593-0338>

Александрова О. Г., здобувачка вищої освіти, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: begunova1203@gmail.com

Information about authors:

Dvinskykh N. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior researcher, associate professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: begunova1203@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3811-9317>

Khokhlenkova N. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Kaliuzhnaia O. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: kalyuzhnaya.o.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Soloviova A. V., Ph.D., teaching assistant of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: soloviova.alina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2593-0338>

Aleksandrova O.G., applicant of higher education, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: begunova1203@gmail.com

Надійшла до редакції 31.01.2024 р.