

WHY BETA GLUCAN AND HOW TO USE IT AMONG PEDIATRIC PATIENTS

Bozhidarka Hadzhieva

Medical University – Plovdiv, Medical College, bozhidarka.hadzhieva@mu-plovdiv.bg

Daniel Argilashki

Medical University – Plovdiv, Medical College, daniel.argilashki@mu-plovdiv.bg

Abstract: Beta-glucans are large polysaccharides that are produced by various prokaryotic and eukaryotic organisms. They can also be extracted from yeast, cereals, seaweed and mushrooms. In-vivo and in-vitro studies show that beta-glucans have immunostimulatory properties, protecting the body from bacterial and viral infections. As an immunostimulatory agent, β -glucan acts by activating macrophages and NK-cell cytotoxicity. Compared to synthetic immunostimulants, it stimulates the human immune system by a natural mechanism.

Beta glucans attack influenza viruses, shorten the period of illness, reduce the risk of subsequent complications and facilitate recovery from flu, colds and bacterial infections. They are also effective in other diseases, such as tumors, leptospirosis, colitis, etc. There is an increasing focus on the role of β -glucan in children with respiratory problems. The proper functioning of the immune system in children is the key to health. A strong immune system provides powerful natural defenses against pathogens, while a weakened one makes the child more susceptible to infections. The effect of beta glucans on obesity has also been studied.

In addition, research is being conducted in the food industry into the production of beta-glucan-containing bread as a healthier alternative to plain white bread.

However, there are studies that show that in children with asthma, the presence of beta (1-3) D-glucan in house dust can lead to exacerbation of symptoms without leading to lung damage.

In pharmacy practice there is a wide selection of over-the-counter products that contain beta glucan for immunostimulation. Even in the conditions of a covid-19 pandemic, products containing beta glucan are recommended by medical professionals both in order to strengthen the immune system and in the recovery period after a covid-19 infection.

In conclusion, we can assess that beta glucans are natural substances with high immunostimulatory potential, which at the same time have a high safety profile compared to the dose regimen.

Keywords: beta glucan, immunity, pediatric population

ЗАЩО БЕТА ГЛЮКАН И ПРИЛОЖЕНИЕ СРЕД ПЕДИАТРИЧНИ ПАЦИЕНТИ

Божидарка Хаджиева

Медицински университет - Пловдив, Медицински колеж, bozhidarka.hadzhieva@mu-plovdiv.bg

Даниел Аргилашки

Медицински университет - Пловдив, Медицински колеж, daniel.argilashki@mu-plovdiv.bg

Резюме: β -глюканите представляват големи полизахариди, които са произвеждани от различни прокариотни и еукариотни организми. Те могат също така да бъдат извлечени от мая, зърнени култури, морски водорасли и гъби. Ин-виво и ин-витро проучвания показват, че β -глюканите имат имуностимулиращи свойства, предпазвайки организма от бактериални и вирусни инфекции.

Като имуностимулиращ агент, β -глюкан действа чрез активирането на макрофагите и НК-клетъчната цитотоксичност. В сравнение с имуностимулантите на синтетична основа той стимулира имунната система на човек по естествен механизъм.

β -глюканите атакуват грипните вируси, скъсяват периода на боледуване, намаляват опасността от последващи усложнения и улесняват възстановяването след преболедуване от грип, настинки и бактериални инфекции. Също така са ефективни и при други заболявания, като например туморни заболявания, лептоспироза, колит и др. Все повече се фокусира вниманието върху ролята на β -глюкан при деца с дихателни проблеми. Правилното функциониране на имунната система при деца е ключът към здравето. Силната имунна система предоставя мощни естествени защитни сили срещу патогенните агенти, докато отслабената прави детето да бъде по-податливо към инфекции.

Също така е проучено влиянието на бета глюканите при обезитет.

В допълнение се провеждат и проучвания в хранително-вкусовата промишленост за производството на хляб, съдържащ бета глюкани, като по-здравословна алтернатива на обикновения бял хляб.

Същевременно има проведени проучвания, които показват, че при деца, болни от астма, наличието на β - (1-3) D- глюкан в домашния прах може да доведе до обостряне на симптомите, без да води до белодробно увреждане.

В аптекната практика има богат избор на продукти без рецепта, които съдържат β -глюкан с цел имуностимулация. Дори в условията на пандемията Covid-19 продуктите, съдържащи β -глюкан се препоръчват от медицинските специалисти както с цел засилване на имунната система, така и във възстановителния период след прекарана Covid-19 инфекция.

В заключение можем да оценим, че β -глюканите са натурални вещества, с висок имуностимулиращ потенциал, които същевременно имат висок профил на безопасност спрямо дозовият режим.

Ключови думи: бета глюкан (β -глюкан), имунитет, педиатрична популация

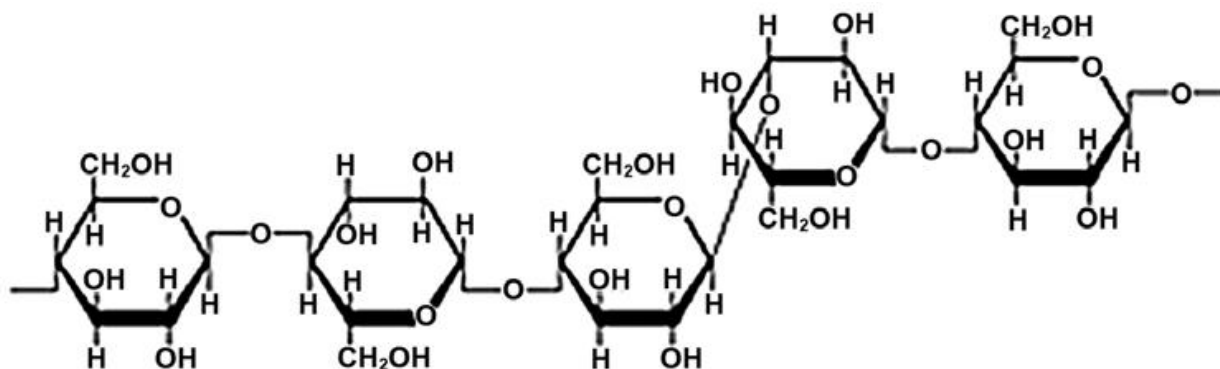
1. ВЪВЕДЕНИЕ

Имуномодулаторът се дефинира като веществото, способно да взаимодейства с имунната система, което води до регулиране в по-висока или ниска степен на специфични части на имунния отговор. В обобщение, имуномодулаторите представлява разнообразна гама от синтетични, естествени и рекомбинантни молекули, някои от които вече са одобрени за хуманна медицина. (Vetvicka, Vanucci, Sima, & Richter, 2019) По принцип имунните модулатори са различни биологично активни вещества (БАВ), които самостоятелно или в комбинация с други БАВ имат благоприятен ефект върху функциите на органите и системите, включително имунната система. (Hadzhieva, Mihaylova, Koleva, Argilashki, & Bakova, 2019)

Имуномодулатори от естествен произход например са *Echinacea*, *Astragalus*, *Pelargonium* а също така и β -глюкан. Като естествен имуномодулатор β -глюкан е с доказан механизъм на действие.

2. ИЗЛОЖЕНИЕ

β -глюканите са въглехидрати (захари), водоразтворими диетични фибри, които се намират в клетъчните стени на бактерии, гъби, дрожди, водорасли, лишеи и растения като овес и ечемик. (Mudgil, 2017) (Wang, et al., 2017) Те се срещат в различни видове, като *Rhynchelytrum repens*, *Lentinus edodes*, *Grifola frondosa*, *Tremella mesenterica*, *Tremella aurantia*, *Zea may*, *Agaricus blazei*, *Phellinus baummi*, *Saccharomyces cerevisiae* (дрожди) и *Agaricus blazei murell.* (гъба). (Rahar, Swami, Nagpal, Nagpal, & Singh, 2011) β -глюканът, D-глюкозен линеен хомополимер, е основната фиброва съставка на ечемика. (Benito-Román, Martín-Cortés, Coscero, & Alonso, 2016) Също лентинан, пречистен β -1,3-глюкан с β -1,6-разклонения, получен от ядливата гъба *Lentinus edodes*, има имуноадювантни ефекти. (Markovina, Banjari, Popovic, Kadic, & Puljak, 2019) β -глюканите се състоят от линейни неразклонени полизахани на β -D-глюкоза. Основният β -D-глюкан е повтаряща се структура с β -D-глюкозните единици, свързани заедно в линейни вериги с β -връзки. **Фигура 1.** (Vanucci, et al., 2013)



Фигура 1. Пример на (1→3)- β -D-glucan. (Vanucci, et al., 2013)

Смесени връзки β (1-3) и β (1-4) β -глюкани са разтворими влакна, съставени от D-глюкозни мономери с няколко приложения в областта на здравеопазването, храните и фармацевтията. (Vasquez – Mejía, et al., 2018)

Другите имена на β -глюканите включват: β -гликани, β -1, 3-глюкан и β -1, 3/1, 6-гликан. β -глюканът, открит в дрождите и гъбите, съдържа 1, 3-глюканови връзки, а понякога и 1, 6 връзки, докато β -глюканите от зърнени култури (т.е. овес и ечемик) съдържа 1,3 и 1,4 връзки.

β-глюкани като имуномодулиращ агент

β-глюканите се считат за неспецифични стимулатори на клетъчния имунитет, особено макрофагите. (Kim, Hong, Kim, & Han, 2011) Следователно фагоцитозата е една от основните защитни реакции, при която могат да се наблюдават стимулиращи ефекти на β-глюкан.

Dectin-1 е трансмембранен протеинов рецептор от тип II, идентифициран след скрининг на ретровирусна cDNA библиотека. (Taylor, et al., 2002) Свързването на β-глюкани с Dectin-1 индуцира каскада от вроден и адаптивен имуноен отговор като фагоцитоза, оксидативен взрив и производството на цитокини и хемокини в дендритни клетки и макрофаги. (Brown, Herre, Williams, Willment, Marshall, & Gordon, 2003) Dectin-1 разпознава β-глюканите, открити в бактериалната или гъбичната клетъчна стена, с предимството, че β-глюканите отсъстват в човешките клетки. Той свързва β-1,3 и β-1,6 глюкани, може да иницира и регулира вродения имуноен отговор. (Sun & Zhao, 2007) Точният механизъм за това как β-глюканите влияят на имунната функция зависи отчасти от начина на приложение. (Stier, Ebbeskotte, & Gruenwald, 2014)

Позовавайки се на описаните механизми на действие, β-глюканите се прилагат най-често като имуностимулиращи агенти, особено за профилактика и лечение при педиатричната популация. Имуностимулиращите способности на β-глюканите са познати от десетилетия, а може да се каже, че индиректно като активна съставка в гъбите и от столетия. (Goodridge, Wolf, & Underhill, 2009) Бета глюканите доказано повишават нивата на липозомите и на C-реактивния протеин в слюнката, което е предпоставка за прилагането им като защитни механизми срещу бактериални и вирусни инфекции. (Richter, Svozil, Král, Rajnohová Dobiášová, Stiborová, & Vetvicka, 2014)

Инфекциите на респираторния тракт са един от основните причинители на заболявания при децата в развитите страни. (Lee, Chang, & Cho, 2013) Проведени са редица клинични проучвания при деца с респираторни проблеми, при които приложението на β-глюкан води до значително подобрене в състоянието на пациентите. (Vetvicka, Richter, Svozil, & al, 2013) (Vetvicka V. , Richter, Svozil, & al, 2013) (Richter, Svozil, Kral, Rajnohová Dobiášová, & Vetvicka, 2015) Първата линия на защита срещу респираторни вируси и бактерии е лигавичният имунитет, който се характеризира със слюнчени имуноглобулини (Igs) и антимикробни протеини. (Walsh, et al., 2011) Установено е, че физическите усилия, като тежки упражнения, тренировки, бягане и др. потискат имунитета на лигавицата за период от 24 часа. Това от своя страна може да доведе до повишен риск от инфекции на горните дихателни пътища. (Allgrove, Geneen, Latif, & Gleeson, 2009) (Barrett, et al., 2002) (Carpenter, Breslin, Davidson, Adams, & McFarlin, 2012) След проведено проучване е установено, че β-глюкан може да повиши мукозния имунитет, нарушен след упражнения, като същевременно редуцира периода, през който се проявяват симптоми на инфекция на горните дихателни пътища. (McFarlin, Carpenter, Davidson, & McFarlin, 2013)

Като имуностимулиращ агент, който действа чрез активирането на макрофагите и NK-клетъчната цитотоксичност, β-глюканът също може да инхибира растежа на тумора в стадия на производство (т.нар. промоция). Антиангиогенезата е един от предполагаемите пътищата, по които β-глюканите могат да намалят пролиферацията на тумора, да предотвратят туморните метастази. β-глюканът като допълнение към химиотерапията и лъчетерапията демонстрира положителната роля при възстановяването на хематопоезата след увреждане на костния мозък. (Akramiene, Kondrotas, Didziapetriene, & Kevelaitis, 2007)

β-глюканите са проучени и като подходящ агент за превенция и адювантно лечение на лептоспироза. Лептоспирозата е заболяване, което засяга както хората, така и животните. То може да протече асимптоматично, но може да доведе и до животозастрашаващи състояния, които се характеризират с чернодробна и бъбречна недостатъчност с или без белодробен кръвоизлив. (Adler & de la Pena Moctezuma, 2010) (Levett, 2001) Проведено е проучване, при което е администриран β-глюкан 24 часа??? преди заразяването, в деня на заразяването и след заразяването с лептоспироза. Резултатите показват, че β-глюканът увеличава степента на преживяемост до 100%, а също така облекчава увреждането на тъканите и намалява натоварването с лептоспироза в прицелните органи. (Wang, et al., 2019)

β-глюканите са приложими и при заболявания на храносмилателния тракт, като например колит. Улцерозният колит е едно от най-често срещаните възпалителни заболявания на червата. При проведено проучване е доказано, че при добавяне на β-глюкани с различна молекулна маса се постига обрат в процента на лимфоцитите, а също така намаляват нивата на възпалителни маркери и се подобряват сигналните пътища на цитокини и хемокини. (Żyła, Dziendzikowska, Gajewska, Wilczak, Harasym, & Gromadzka-Ostrowska, 2019)

Освен класически заболявания, с β-глюкани можем да повлияваме и някои заболявания на „модерния свят“. Обезитетът вече достига пандемични нива, като се има предвид, че в целия свят над един милион души са засегнати от това заболяване. (World Health Organization) При терапията на обезитет и метаболитен синдром са доказани позитивните въздействия на фибрите. β-глюканите са влакна, които са лесно достъпни и

притежават многобройни функционални и биоактивни свойства. Попадайки в червата β -глюканите образуват силно вискозни разтвори, което представлява основа на техните ползи за здравето. Благоприятното въздействие на β -глюканите при инсулинова резистентност, дислипидемия, хипертония и затлъстяване се документират непрекъснато. Това дава основание да се прилага β -глюкан в различни форми при обезитет и метаболитен синдром. (El Khoury, Cuda, Luhovyy, & Anderson, 2012) Така например разработването на рецептура за хляб съдържаща β -глюкан, като част от пшеницата е заместена с прах от гъба кладница, богат на β -глюкани. (*Plerotus ostreatus*). Проведеното проучване с този хляб показва одобрение сред подрастващите, което от своя страна дава възможност за продължаване на разработването и създаване на здравословни навици на хранене у тях. (Proserpio, Pagliarini, Laureati, Frigerio, & Lavelli, 2019) Настоящата ситуация на пандемията Covid-19 изправи пред изпитание учените по цял свят. Последните проучвания показват, че вроденият имунитет може да притежава форма на памет, наречена “Обучен имунитет”. Този обучен имунитет може да се стимулира с различни агенти като БЦЖ – ваксина или прием на β -глюкани. Практиката показва, че дори профилактичният прием на β -глюкани води до по-леко протичане на заболяването, а често се използва и във възстановителния период след прекаран Covid-19. (Geller & Yan, 2020) Повечето продукти, съдържащи β -глюкан се отпускат без лекарско предписание, т.н. ОТС (over-the-counter) – продукти. Това довежда до повишено търсене и липси на редица лекарствени вещества и средства за предпазване. (Mihaylova, Kasnakova, Hadzhieva, & Argilashki, 2020) През последните години фармацевтичната промишленост насочи вниманието си към създаването на подходящи лекарствени форми за приложение при деца (сиропи, пастили, желирани бонбони, близалки) от лечебни растения. (Hadzhieva, Mihaylova, Koleva, Argilashki, & Vakova, 2019) В аптечната мрежа се разпространяват редица хранителни добавки със съдържание на β -глюкан. Приложението и дозировката им зависят от различните възрастови групи на педиатричната популация. Високите дози в милиграми и проценти β -глюкан в продуктите не са фактори, определящи имунния отговор. Истинските детерминанти за активиране на имунната система и ефективност са източникът на β -глюкан, обработката (включително избягване на реакгация по време на храносмилането), оразмеряването и еднаквостта на частиците погълнат β -глюкан. (Mihaylova, Argilashki, Koleva, Hadzhieva, Kasnakova, & Malamska, 2019) Освен своите положителни ефекти, β -глюканите могат да създават и някои проблеми. В изследване е описано, че β -глюкани, които се съдържат в домашния прах могат да доведат до обостряне и зачестяване на астматичните пристъпи. (Oluwole, et al., 2018)

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проучванията проведени през последните години относно свойствата на β -глюканите потвърждават, че нараства броя на заболяванията, при които те са ефективни. Добре установен е и механизмът на действие. Природният им произход, установена структура и свойства обуславят нисък риск от нежелани реакции. β -глюканите са мощни имуномодулатори, прилагани като противовирусни, а също и противотуморни средства.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Adler, B., & de la Pena Moctezuma, A. (2010). Leptospira and leptospirosis. *Vet Microbiol*, 140, 287-296.
- Akramiene, D., Kondrotas, A., Didziapetriene, J., & Kevelaitis, E. (2007). Effects of beta-glucans on the immune system. *Medicina*, 43 (8), 597-606.
- Allgrove, J., Genee, L., Latif, S., & Gleeson, M. (2009). Influence of a fed or fasted state on the s-IgA response to prolonged cycling in active men and women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 19 (3), 209-221.
- Barrett, B., Locken, K., Maberry, R., Schwamman, J., Brown, R., Bobula, J., и др. (2002). The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS): a new research instrument for assessing the common cold. *J Fam Pract*, 51 (3), 265.
- Benito-Román, Ó., Martín-Cortés, A., Cocero, M. J., & Alonso, E. (2016). Dissolution of (1-3),(1-4)- β -Glucans in Pressurized Hot Water: Quantitative Assessment of the Degradation and the Effective Extraction. *International Journal of Carbohydrate Chemistry*.
- Brown, G., Herre, J., Williams, D., Willment, J., Marshall, A., & Gordon, S. (2003). Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. *J Exp Med.*, 197, 1119-1124.
- Carpenter, K., Breslin, W., Davidson, T., Adams, A., & McFarlin, B. (2012). Baker's yeast beta glucan supplementation increases monocytes and cytokines post exercise: implications for infection risk? *BrJ Nutr*, 1-9.
- El Khoury, D., Cuda, C., Luhovyy, B., & Anderson, G. (2012). Beta glucan: health benefits in obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Metab*.

- Geller, A., & Yan, J. (2020). . Could the Induction of Trained Immunity by β -Glucan Serve as a Defense Against COVID-19? . *Front Immunol* , 11, 1782.
- Goodridge, H., Wolf, A., & Underhill, D. (2009). β -glucan recognition by the innate immune system. *Immunological Reviews* , 230 (1), 38-50.
- Hadzhieva, B., Mihaylova, A., Koleva, N., Argilashki, D., & Bakova, D. (2019). Role of parents in formation of child's immunity. *Seventeenth National Scientific Session for Students and Teachers*, (стр. 124-130). Pleven.
- Kim, H., Hong, J., Kim, Y., & Han, S. (2011). Stimulatory Effect of β -glucans on Immune Cells. *Immune network* , 11 (4), 191-195.
- Lee, S., Chang, Y., & Cho, S. (2013). Allergic diseases and air pollution. *Asia Pac Allergy* , 3, 145-154.
- Levett, P. (2001). Leptospirosis. *Clinical Microbiology Reviews* , 14, 296.
- Markovina, N., Banjari, I., Popovic, V., Kadic, A., & Puljak, L. (2019). Efficacy and safety of oral and inhalation commercial beta-glucan products: systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition* .
- McFarlin, B., Carpenter, K., Davidson, T., & McFarlin, M. (2013). Baker's yeast beta glucan supplementation increases salivary IgA and decreases cold/flu symptomatic days after intense exercise. *J Diet Suppl* , 10 (3), 171-183.
- Mihaylova, A., Argilashki, D., Koleva, N., Hadzhieva, B., Kasnakova, P., & Malamska, T. (2019). Use of nutritional supplements for immunostimulation containing Beta glucan. *Четиринадесета работна среца „Биологична активност на метали, синтетични съединения и природни продукти*. Sofia: БАН.
- Mihaylova, A., Kasnakova, P., Hadzhieva, B., & Argilashki, D. (2020). Stress in the Work of the Pharmacist in a COVID-19 Pandemic. *Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine* , 25.
- Mudgil, D. (2017). The Interaction Between Insoluble and Soluble Fiber. *Dietary Fiber for the Prevention of Cardiovascular Disease* , 35-59.
- Oluwole, O., Rennie, D., Senthilselvan, A., Dyck, R., Afanasieva, A., Kirychuk, S., и др. (2018). The association between endotoxin and beta-(1 \rightarrow 3)-D-glucan in house dust with asthma severity among schoolchildren. *Respir Med* , 138, 38-46.
- Proserpio, C., Pagliarini, E., Laureati, M., Frigerio, B., & Lavelli, B. (2019). Acceptance of a New Food Enriched in β -Glucans among Adolescents: Effects of Food Technology Neophobia and Healthy Food Habits. *Foods* , 8 (10), 433.
- Rahar, S., Swami, G., Nagpal, N., Nagpal, M., & Singh, G. (2011). Preparation, characterization, and biological properties of β -glucans. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* , 2 (2), 94.
- Richter, J., Svozil, V., Kral, V., Rajnohová Dobiášová, L., & Vetvicka, V. (2015). β -glucan affects mucosal immunity in children with chronic respiratory problems under physical stress: clinical trials. *Annals of translational medicine* , 3 (4), 52.
- Richter, J., Svozil, V., Král, V., Rajnohová Dobiášová, L., Stiborová, I., & Vetvicka, V. (2014). Clinical trials of yeast-derived β -(1,3) glucan in children: effects on innate immunity. *atm journal* .
- Stier, H., Ebbeskotte, V., & Gruenwald, J. (2014). Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan. *Nutrition journal* , 13.
- Sun, L., & Zhao, Y. (2007). The biological role of dectin-1 in immune response. *International reviews of immunology* , 26 (5-6), 349-364.
- Taylor, P. R., Brown, G. D., Reid, D. M., Willment, J. A., Martinez-Pomares, L., Gordon, S., и др. (2002). The β -Glucan Receptor, Dectin-1, Is Predominantly Expressed on the Surface of Cells of the Monocyte/Macrophage and Neutrophil Lineages. *The Journal of Immunology* , 169 (7), 3876-3882.
- Vanucci, L., Krizan, J., Sima, P., Stakheev, D., Caja, F., Rajsiglova, L., и др. (2013). Immunostimulatory properties and antitumor activities of glucans (Review). . *Int J Oncol.* , 43 (2), 357-364.
- Vasquez – Mejia, S. M., Francisco, A. d., Manique Barreto, P. L., Mattioni, B., Zibetti, A. W., Molognoni, L., и др. (2018). Physicochemical comparison of commercial vs. extracted β -glucans and structural characterization after enzymatic purification. *Vitae* , 25 (1), 26-36.
- Vetvicka, V., Richter, J., Svozil, V., & al, e. (2013). Placebo-driven clinical trials of Transfer Point Glucan #300 in children with chronic respiratory problems: Antibody production. *Am J Immunol* , 9, 43-47.
- Vetvicka, V., Richter, J., Svozil, V., & al, e. (2013). Placebo-driven clinical trials of yeast-derived β -(1-3) glucan in children with chronic respiratory problems. . *Ann Transl Med* , 1 (26).
- Vetvicka, V., Vannucci, L., Sima, P., & Richter, J. (2019). Beta Glucan: Supplement or Drug? From Laboratory to Clinical Trials. . *Molecules* , 24 (7), 1251.
- Walsh, N., Gleeson, M., Shepard, R., Gleeson, M., Woods, J., Bishop, N., и др. (2011). Position statement. Part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* , 17, 6-63.

- Wang, J., Jin, Z., Zhang, W., Xie, X., Song, N., Lv, T., и др. (2019). The preventable efficacy of β glucan against leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*, 13 (11).
- Wang, Q., Sheng, X., Shi, A., Hu, H., Yang, Y., Liu, L., и др. (2017). β -Glucans: Relationships between Modification, Conformation and Functional Activities. *Molecules*, 22 (2), 257.
- World Health Organization. (н.д.). *World Health Organization: : Obesity and overweight: Fact Sheet*. Свалено от <http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gsobesity.pdf>
- Żyła, E., Dziendzikowska, K., Gajewska, M., Wilczak, J., Harasym, J., & Gromadzka-Ostrowska, J. (2019). Beneficial Effects of Oat Beta-Glucan Dietary Supplementation in Colitis Depend on its Molecular Weight. *Molecules*, 24 (19), 3591.