ORMONA

LITERATURA DO PRODUTO

Definição:
Composto bioativo que contém majoritariamente geranilgeraniol, delta-tocotrienol, daidzeína, genisteína, C3G e ácido gálico. Ormona® é um ativo patenteado obtido a partir de uma combinação de extratos de *Bixa orellana L.*, *Trifolium pratense* (Red Clover), *Euterpe oleracea* e *Myrciaria dubia*. Foi desenvolvido para modular a saúde da mulher em cada fase e abranger os sintomas predominantes do climatério, impulsionando a vitalidade e o desempenho, contribuindo para a manutenção da estética corporal e prevenindo os desequilíbrios metabólicos e cardiovasculares característicos do processo de envelhecimento feminino.

*Disponível na forma de pó por meio da tecnologia patenteada Evolve®, sistema que disponibiliza compostos oleosos na forma de pó, garantindo a proteção dos ácidos graxos insaturados, a preservação do fitoativos não graxos, o aumento da absorção e melhor biodisponibilidade.

Os bioativos do Ormona® diferenciam-se pela sinergia de atuação metabólica, contribuindo diretamente em diferentes frentes da manutenção hormonal feminina.

Dosagem Usual: 500 mg a 1000mg, que pode ser dividida em até 2 vezes ao dia.

Indicações:

- Modulação em quadros de disfunção hormonal;
- Manutenção da saúde feminina no climatério;
- Comprometimento metabólico no climatério (DM2, hipertensão, aterosclerose e dislipidemia);
- Sintomas do climatério (fogacho, ressecamento de mucosas, sudorese na extremidade de membros, baixa libido etc.);
- Estabilidade do sistema osteoarticular no climatério;

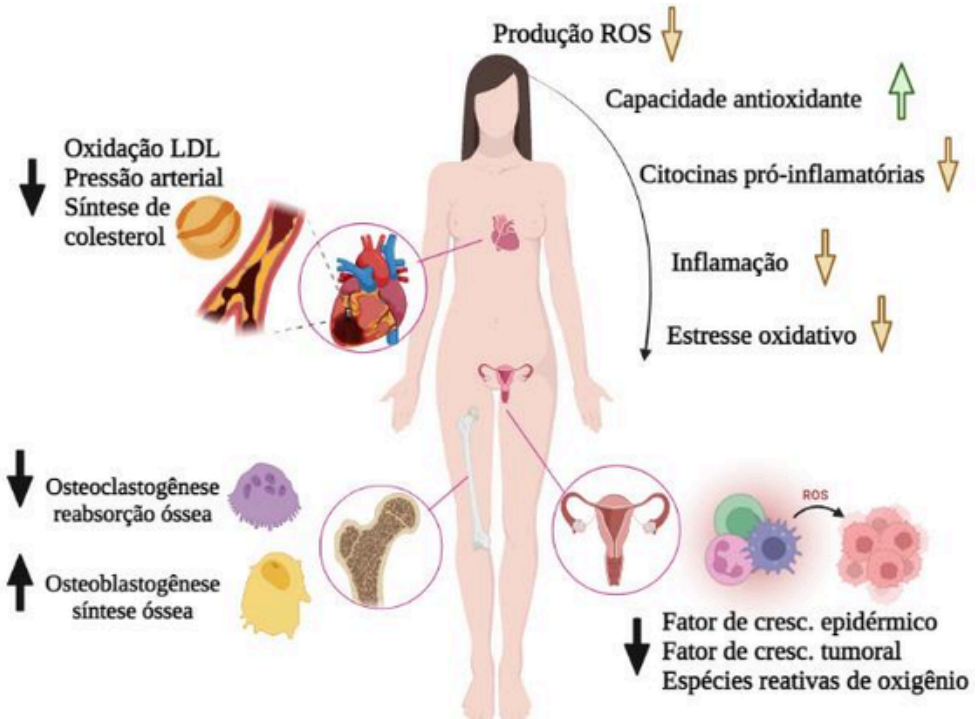
Principais benefícios:

- Modulaçãodeestradiol (mimético);
- Potencial ateroprotetor;
- Atua no gerenciamento dos níveis de colesterol; Ação anti-inflamatória;
- Ação antioxidante;
- Ameniza o ressecamento das mucosas;
- Favorece o aumento da libido;

- Controla a intensidadedefogachos e calores noturnos;
- Contribui para o bomfuncionamento e restabelecimento mitocondrial;
- Estimula a síntese decolágenos I e III;
- Atua na manutençãoda MEC (matriz extracelular);
- Auxilia na redução dosfatores de transcrição que regulam a adipogênese;
- Modulação endógenadeprogesterona e testosterona;
- Contribui para a síntesedeK2 (MK4);
- Atua na remodelaçãoemelhora da resistência óssea;
- Neuroproteção.

Contraindicações e precauções:

- Recomendamos que o uso em pacientes que consomem contraceptivos estrogênicos e/ou terapias de reposição de estrógeno sempre seja uma decisão do médico, ou profissional de saúde responsável.
- Indivíduos com hipersensibilidade a urucum e/ou açaí não devem consumir o produto;
- Recomendamos que o uso em pacientes com histórico ou pré-disposição à neoplasia estrógeno-dependente sempre seja uma decisão do oncologista de acompanhamento, ou profissional de saúde responsável.
- É contraindicado para “tentantes”, gestantes e lactantes;
- É contraindicado para crianças;
- O uso de produtos contendo isoflavonas não é recomendado para pacientes que usam tamoxifeno, anastrozol, outros medicamentos anti-estrogênicos;
- As isoflavonas do Ormona® são inibidoras das enzimas hepáticas CYP 1A1, CYP 1B1 e CYP 2CP, o que pode levar ao aumento dos níveis séricos de alguns fármacos;
- Não é recomendado o uso concomitante a Orlistate, Varfarina e Lítio.

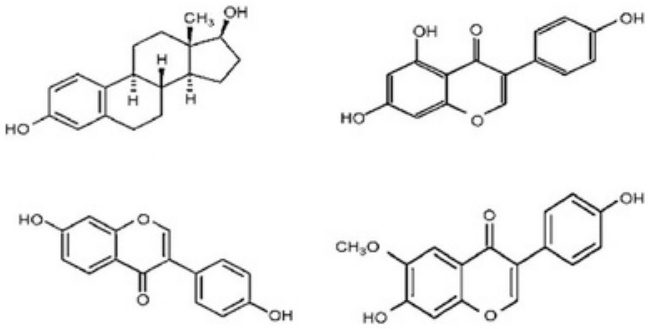


Fonte: Ages (2022).

Mecanismos de ação:

Modulação hormonal – A modulação hormonal é proporcionada através da ação "*estradiol like"* (daidzeína, genisteína e gliciteína, presentes no extrato de *Trifolium pratense*). Seu mecanismo de ação é através da interação com os receptores estrogênicos ERα e ERβ, que por sua similaridade estrutural com o 17β-estradiol (E2) apresenta eficácia. Essa similaridade permite a receptores ligação das moléculas aos estrogênicos, induzindo transcrição genética e modulação independente de hormônios.

Normalmente, todos os sintomas do climatério estão ligados ao baixo nível de estrogênio disponível, e ainda que se manifestem de diferentes maneiras, tendem a amenizar quando o Ormona® contribui para que os níveis de hormônios se restabeleçam.



1) 17B-estradiol; 2) Genisteína; 3) Dadzeína; 4) Gliciteína

O estrogênio atua diretamente na maturação do epitélio vaginal, contribuindo para condições ideais, fazendo com que fique rugoso e com pH ácido. Sendo assim, com a sua ausência, o epitélio (vulvovaginal e urogenital) entra em processo de atrofia, aumentando o pH, contribuindo para episódios de vulvovaginites.

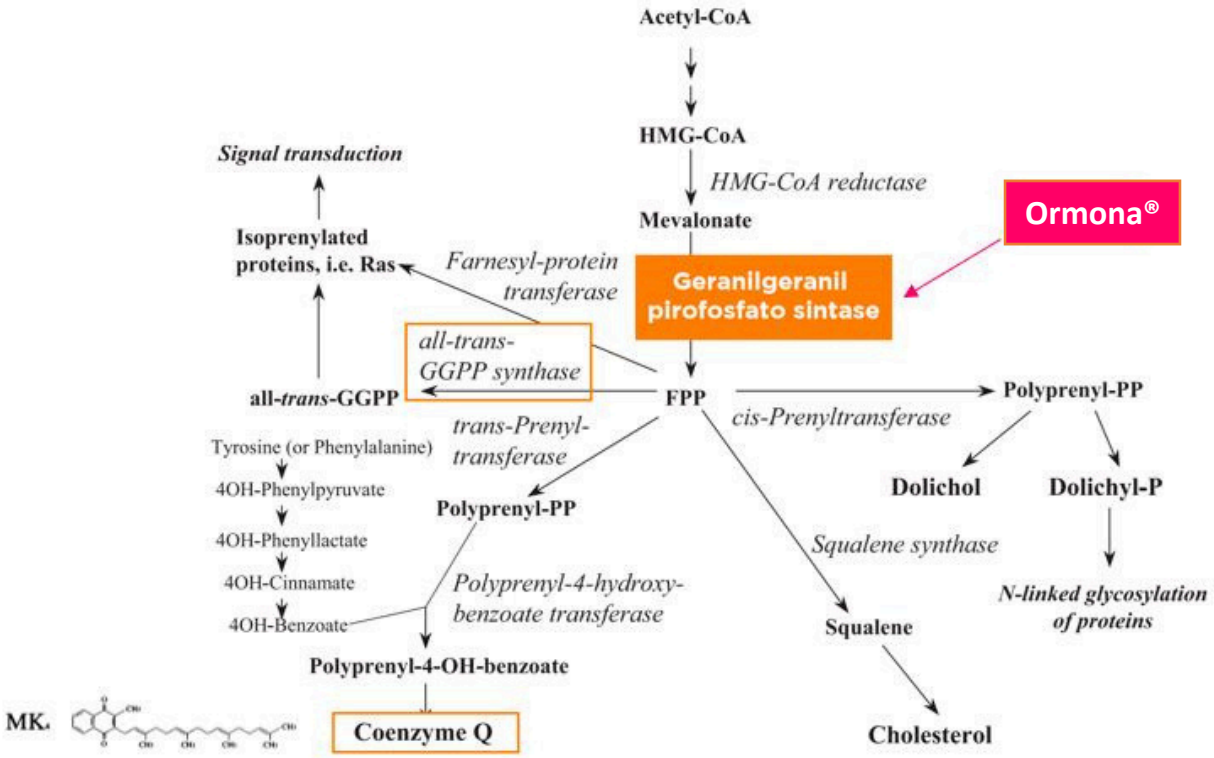
Sintomas como fogacho, calor noturno e sudorese na extremidade de membros são característicos da disfunção no centro termorregulatório hipotalâmico causada pela pela falta de estrogênio. Tais sintomas são classificados como vasomotores, que podem incluir palpitação e episódios de ansiedade, são causados/acentuados por alterações nos níveis de alguns neurotransmissores como dopamina, norepinefrina e serotonina.

Além disso, a libido também passa por alterações que são correlatas à falta de estrogênio, mas normalmente somadas a outros fatores mais complexos, como fadiga, estresse, atrofia geniturinária, diminuição dos níveis de testosterona, disfunção sexual, depressão e ressecamento de mucosas. Outros sintomas comumente manifestados pelo hipoestrogenismo são episódios de insônia, sono de baixa qualidade, irritabilidade, crises de ansiedade, flutuação de humor, dificuldade de concentração e memorização. O estrogênio estimula a síntese de alguns neurotransmissores, principalmente a serotonina, contribuindo para a melhora do estado emocional e dos distúrbios do sono.

Já a modulação referente à testosterona e progesterona é proporcionada pelo GGOH (geranilgeraniol) na via do mevalonato, à nível de mRNA e da proteína reguladora aguda esteroidogênica (StAR), que modula a sinalização de cAMP/ PKA e promove o transporte de colesterol para a membrana mitocondrial interna das células, para iniciar a esteroidogênese.

Ação anti-inflamatória, antioxidante e performance mitocondrial – A ação anti-inflamatória do Ormona® se dá através redução nos níveis de TNF-α, ERO, inibição significativa de PCR e consequentemente, de seus mediadores inflamatórios como as interleucinas (IL), IL-1, IL-6 e IL-8, com diminuição na ativação de macrófagos, promovendo a prevenção da infiltração de células T. Também regula negativamente o receptor γ, ativado por proliferador de peroxissomo (PPARγ) - o fator de transcrição crítico na diferenciação de adipócitos, e pode impedir a ativação do fator nuclear κB (NF-κB), interrompendo a inflamação do tecido. Ele possui potencial de regular negativamente a ativação da caspase-1, que processa as pró-IL-1 e pró-IL-18, tem o potencial de diminuir a expressão do gene do inflamassoma (NLRP3) e morte celular programada relacionada à disfunção mitocondrial.

Ormona® tem ação antioxidante50 vezes maior ao alfa-tocoferol e pode elevar os níveis de enzimas envolvidas na atividade antioxidante, a glutationa peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) acompanhados por diminuições correspondentesnos níveis de proteína carboniladas e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), um subproduto deperoxidação lipídica, sugerindo que pode impedir a oxidação de proteínas e lipídios induzidas pelo estresse oxidativo.Sua ação também está relacionada ao fornecimento de substrato mitocondrial para a via do mevalonato, que é umintermediário para a formação de vitamina K2 (MK4) e ubiquinona (também chamada coenzima Q10 ou CoQ10), umamolécula antioxidante que transporta elétrons entre a NADH desidrogenase, promove fluxo de elétrons dentro dacadeia respiratória e, portanto, ação antioxidante. Desta forma, atua melhorando o metabolismo energético, já queasmitocôndrias desempenham funções vitais, promovendo fornecimento de energia, homeostase redox, regulaçãodevárias vias catabólicas e de apoptose celular.



Fonte: Adaptação de Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes Volume 1660, Issues 1–2, 28 January 2004, Pages 171-199

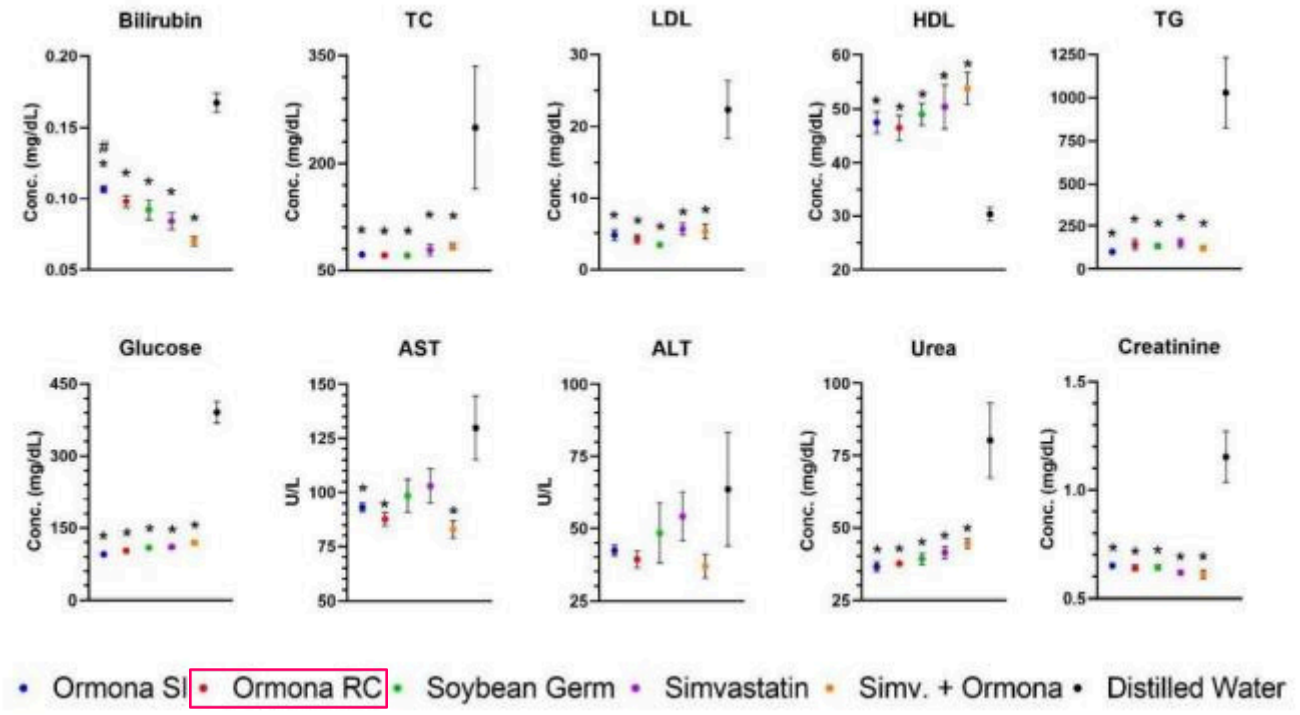
Ação sobre a remodelação óssea – Ormona® possui o potencial de afetar positivamente a formação e as atividades das células ósseas, induzindo a formação de ossos e cartilagens, impedindo a progressão da perda óssea através da supressão da reabsorção óssea, que pode ser mediada pela modulação gênica e pelas ações antioxidantes e anti-inflamatórias. Ormona® contém bioativos que entram na via do mevalonato para serem metabolizados pelo farnesil-pirofosfato (FPPS) e resgatar a escassez de isoprenoides intermediários, aumentando os níveis de fator nuclear kappa-B ligante (RANKL) e estimulando a osteoclastogênese. Além disso, melhoram e restauram a capacidade migratória das células, a viabilidade, proliferação e diferenciação celular, pré-alquilação, pós-tradução de proteínas, facilitando as interações proteína-proteína e o tráfego de proteínas associado à membrana. Também podem promover cicatrização, importante nos processos ósseos, e restaurar as glicoproteínas laminia e fibronectina, importantes em processos de diferenciação, migração e adesão celular, e componentes da matriz óssea. Tais ações levam ao aumento da osteoblastogênese e à diminuição da osteoclastogênese, resultando em aumento da massa óssea e da densidade mineral óssea, aumento da força óssea e risco reduzido de fratura óssea. Ormona®, possui o potencial de aumentar a expressão de BMP-2, fosfatase alcalina (ALP), βcatenina, que estão relacionadas à formação óssea, bem como o fator de transcrição 2, relacionado à Runt (Runx-2) e osterix (OSX), colágeno tipo α I, fosfatase alcalina e osteocalcina, que desempenham papéis-chave na diferenciação dos osteoblastos, além de potencialmente regularem de forma positiva, a expressão de proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2) e osteoprotegerina (OPG).

Ação cardioprotetora – No Sistema Cardiovascular, o estrogênio contribui positivamente para o gerenciamento do perfil lipídico (aumento do HDL e diminuição do colesterol total e LDL), aumento dos níveis de prostaciclinas e óxido nítrico, vasodilatação por mecanismos independentes do endotélio (diminui os níveis de ECA e renina), inotropismo positivo no coração, diminuição da resistência insulínica, atividade antioxidante, ação pró-fibrinólise, inibição do crescimento e migração do músculo liso vascular (impede o espessamento da íntima vascular), proteção para lesões endoteliais, inibe a transformação dos macrófagos em células espumosas e reduz os níveis de homocisteína. Com a depleção de estrogênio, esses efeitos são diminuídos, aumentando o risco cardiovascular.

Um estudo realizado in vivo (n=30 fêmeas), avaliou a eficácia terapêutica do Ormona® (RC) frente a quadros de dislipidemia e ateroma induzidos por óleo de coco, por 40 dias. Foram separados 6 grupos:

- Grupo 1 – Tratado com Ormona® SI na dose de 200 mg/kg/dia;
- Grupo 2 – Tratado com Ormona® RC a 200 mg/kg/dia;
- Grupo 3 – Tratado com gérmen de soja apenas na dose de 200 mg/kg/dia;
- Grupo 4 – Controle positivo, tratado com sinvastatina 20 mg/kg/dia;
- Grupo 5 - Tratado com Ormona® RC (200 mg/kg/dia) mais sinvastatina (20 mg/kg/dia);
- Grupo 6 – Controle negativo, tratado apenas com água destilada.

Ambas as formulações continham 20,8% de frações ricas em isoflavonas, tanto de gérmen de soja (Ormona®SI; OSI) com 1,08% de genisteína, 0,16% de genistina, 3,84% de daidzeína e 3% de gliciteína; ou de Red Clover (Ormona®RC; ORC) com 5,4% de daidzeína, 2,3% de gliciteína, 3,6% de genisteína. Após 40 dias, foram avaliados os seguintes parâmetros bioquímicos: alanina transaminase (ALT), aspartato transaminase (AST), colesterol total (CT), frações do colesterol (HDL e LDL), triglicerídeos (TG), bilirrubina, ureia e creatinina, além da microscopia eletrônica de varredura da aorta.



Tabelade resultados comparativos:

	OSI	ORC	SG	Simv.	Simv. + OSI	DW
Total bilirubin (mg/dL)	0.107 ± 0.005	0.098 ± 0.0	0.092 ± 0.0	0.084 ± 0.013	0.07 ± 0.007	0.167 ± 0.015
Total cholesterol (mg/dL)	71.75 ± 7.27	70.8 ± 5.7	70.4 ± 3.5	78.0 ± 16.31	83.4 ± 10.11	249.66 ± 190.89
LDL (mg/dL)	4.75 ± 1.70	4.20 ± 1.3	3.40 ± 0.5	5.6 ± 1.81	5.25 ± 2.21	22.33 ± 8.96
HDL (mg/dL)	47.5 ± 4.5	46.5 ± 5.1	49.00 ± 4.5	50.4 ± 9.15	53.80 ± 6.68	30.33 ± 2.88
Triglycerides (mg/dL)	100.25 ± 25.23	142.20 ± 64.8	134.40 ± 30.6	150.80 ± 56.25	121.20 ± 32.55	1028.33 ± 460.39
Glucose (mg/dL)	95.00 ± 11.04	102.6 ± 6.3	109.00 ± 5.7	110.4 ± 8.73	119.00 ± 8.68	391.00 ± 50.26
AST (U/L)	93.10 ± 4.49	87.66 ± 6.8	98.42 ± 16.4	102.96 ± 17.55	82.84 ± 8.99	129.80 ± 32.82
ALT (U/L)	42.35 ± 4.01	39.26 ± 6.6	48.23 ± 23.3	54.22 ± 18.82	39.96 ± 9.13	63.60 ± 43.98
Urea (mg/dL)	36.50 ± 3.69	37.60 ± 2.4	39.20 ± 4.3	41.40 ± 4.50	44.40 ± 3.64	80.33 ± 29.02
Creatinine (mg/dL)	0.65 ± 0.27	0.64 ± 0.03	0.642 ± 0.29	0.618 ± 0.022	0.610 ± 0.044	1.153 ± 0.26

Resultados detalhados:

Colesterol total:

Os valores médios de CT (± SD) dos grupos foram 71,75 ± 7,27 mg/dL (OSI), 70,8 ± 5,76 mg/dL (ORC), 70,4 ± 3,57 mg/dL (SG), 78,0 ± 16,31 mg/dL (Simv.), 83,4 ± 10,11. Apenas OSI teve um nível de bilirrubina estatisticamente maior do que o controle positivo tratado com mg/dL (Simv. + OSI) e 249,66 ± 190,89 mg/dL (água destilada).

LDL:

Os valores médios de LDL (± SD) dos grupos foram 4,75 ± 1,70 mg/dL (OSI), 4,20 ± 1,30 mg/dL (ORC), 3,40 ± 0,54 mg/dL (SG), 5,6 ± 1,81 mg/dL (Simv.), 5,25 ± 2,21 mg/dL (Simv. + OSI) e 22,33 ± 8,96 mg/dL (água destilada).

HDL:

Os valores médios dos grupos de HDL (± SD) foram 47,5 ± 4,5 mg/dL (OSI), 46,5 ± 5,19 mg/dL (ORC), 49,00 ± 4,58 mg/dL (SG), 50,4 ± 9,15 mg/dL (Simv.), 53,80 ± 6,68 mg/dL (Simv. + OSI) e 30,33 ± 2,88 mg/dL (água destilada).

Triglicerídeos:

Os valores médios de TG (± SD) dos grupos foram 100,25 ± 25,23 mg/dL (OSI), 142,20 ± 64,80 mg/dL (ORC), 134,40 ± 30,62 mg/dL (SG), 150,80 ± 56,25 mg/dL (Simv.), 121,20 ± 32,55 mg/dL (Simv. + OSI) e 1.028,33 ± 460,39 mg/dL (água destilada).

Glicose:

Os valores médios de glicose dos grupos (± SD) foram 95,00 ± 11,04 mg/dL (OSI), 102,6 ± 6,34 mg/dL (ORC), 109,00 ± 5,70 mg/dL (SG), 110,4 ± 8,73 mg/dL (Simv.), 119,00 ± 8,68 mg/dL (Simv. + OSI) e 391,00 ± 50,26 mg/dL (água destilada).

Aspartato Transaminase:

Os valores médios de AST (± SD) dos grupos foram 93,10 ± 4,49 U/L (OSI), 87,66 ± 6,83 U/L (ORC), 98,42 ± 16,42 U/L (SG), 102,96 ± 17,55 U/L (Simv.), 82,84 ± 8,99 U/L (Simv. + OSI) e 129,80 ± 32,82 U/L (água destilada).

Alanina transaminase:

Os valores médios de ALT (± SD) dos grupos foram 42,35 ± 4,01 U/L (OSI), 39,26 ± 6,68 U/L (ORC), 48,23 ± 23,31 U/L (SG), 54,22 ± 18,82 U/L (Simv.), 39,96 ± 9,13 U/L Simv. + OSI) e 63,60 ± 43,98 U/L (água destilada).

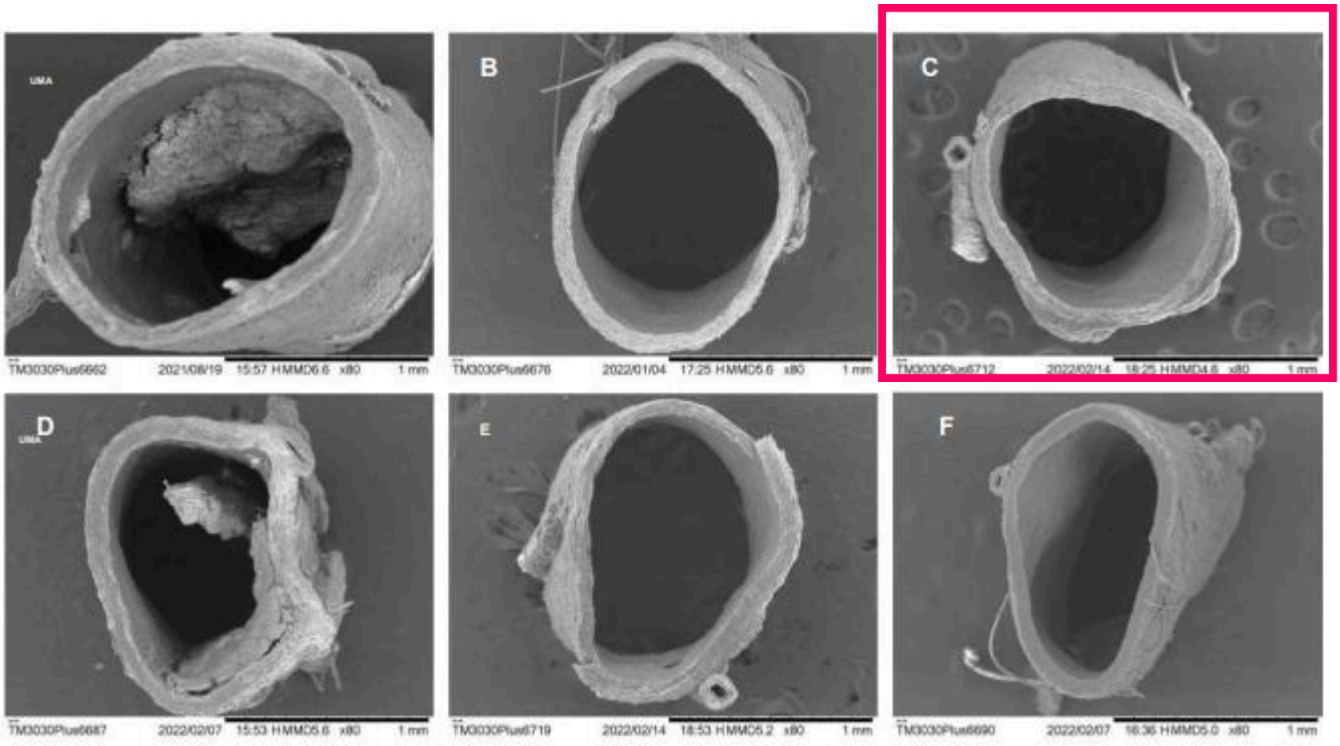
Ureia:

Os valores médios de ureia dos grupos (± DP) foram 36,50 ± 3,69 mg/dL (OSI), 37,60 ± 2,40 mg/dL (ORC), 39,20 ± 4,38 mg/dL (SG), 41,40 ± 4,50 mg/dL (Simv.), 44,40 ± 3,64 mg/dL (Simv. + OSI) e 80,33 ± 29,02 mg/dL (água destilada).

Creatinina:

Os valores médios de creatinina (± SD) dos grupos foram 0,65 ± 0,27 mg/dL (OSI), 0,64 ± 0,032 mg/dL (ORC), 0,642 ± 0,294 mg/dL (SG), 0,618 ± 0,022 mg/dL (Simv.), 0,610 ± 0,044 mg/dL (Simv. + OSI) e 1,153 ± 0,26 mg/dL (água destilada).

Aterogênese:
Não foram observadas placas de ateroma nos grupos tratados com Ormona® ou no controle positivo tratado com sinvastatina. O tratamento com gérmen de soja sozinho falhou na prevenção da aterogênese.



Fotos de microscopia eletrônica de varredura dos cortes transversais da aorta torácica.

A: controle negativo recebendo apenas água destilada.
B: Tratado com Ormona® SI a 200 mg/kg/dia.
C: Tratado com Ormona® RC a 200 mg/kg/dia.
D: Tratado com gérmen de soja apenas na dose de 200 mg/kg/dia.
E: Tratado com Ormona® RC (200 mg/kg/dia) mais sinvastatina (20 mg/kg/dia).
F: Controle positivo, tratado com sinvastatina a 20 mg/kg/dia.

Além disso, no cenário do uso de estatinas, os bioativos do Ormona® são fundamentais para restaurar, anular seus efeitos e reverter totalmente a viabilidade celular mediada por estatina nos mioblastos em proliferação, promovendo atividade citoprotetora, ou seja, eles preservam a função normal do músculo esquelético durante o tratamento, sendo capaz de melhorar o processo de regeneração e cicatrização do músculo lesionado, sem comprometer o desempenho do músculo liso cardíaco ou vascular. Isso ocorre pois o Ormona® entra na cascata intrínseca do mevalonato, promovendo ativação das moléculas de sinalização intracelular de Rho, Rac e Cdc42, proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular. As proteínas Rac e Rho regulam a formação de estruturas distintas baseadas em filamentos de actina
e são importantes para regulação da migração celular; particularmente a Rho induz a formação de uma rede de filamentos de actomiosina contrátil. Já a Cdc42 e Rac são necessárias para a montagem de locais de adesão à matriz extracelular, induzindo a formação de novos complexos focais contendo integrina. Contribuem também para a prenilação e glicosilação normal de proteínas, concomitante ao aumento da CoQ10, envolvida no transporte de elétrons mitocondriais e proteção antioxidante, evitando efeitos secundários como miopatia e lesões musculares esqueléticas como mialgia, miosite e rabdomiólise com risco de vida, além de diminuir o estresse oxidativo e os níveis de citocinas pró-inflamatórias.

Manutenção da estética corporal - O Ormona® possui a capacidade de impedir a redução e até restaurar parte do colágeno da pele, aumentar a retenção dérmica de água e a vascularização da pele, melhorando a sua qualidade através de alguns mecanismos, como a estimulação da síntese de colágeno tipo I, que é a principal proteína estrutural da MEC nos ligamentos e tendões, fibrocartilagem, pele, estando presente em quase todos os tecidos conjuntivos, inclusive no osso, compondo mais de 90% de sua massa orgânica, e o colágeno tipo III, que apesar de estar presente em maior quantidade em recém-nascidos, em adultos tem presença importante, visto que está relacionado à cicatrização, na sustentação de órgãos expandíveis como os vasos sanguíneos, sendo encontrado na pele e ligamentos. Ormona® possui bioativos que impedem o estresse oxidativo, modulando a expressão dos genes COL I (para colágeno tipo I) e COL III (colágeno tipo III) com um aumento concomitante na taxa de síntese de colágeno, e ainda promovem inibição da degradação do colágeno através da supressão das metaloproteinases da matriz, podendo ainda reverter o efeito inibitório na produção desse tipo de colágeno induzido por medicamentos. Além de contribuir na síntese do colágeno do tipo I via ativação de RhoA/ROCK, cuja via de sinalização alternativa depende da geranilgeranilação na produção de colágeno I. A ação do Ormona® também está atrelada ao aumento da lisiloxidase(LOX).Essaenzimaextracelulartempapelchavenaformaçãodeligaçõescruzadasdecolágeno, porque catalisa as ligações cruzadas das cadeias laterais de colágeno e elastina, aumentando a deposição de matriz insolúvel e a resistência à tração, estabilizando e promovendo elasticidade da conexão ao tecido esquelético, pulmonar e sistemas cardiovasculares. Além disso, os bioativos têm papéis biológicos na supressão de tumor, afetando a adesão celular, o controle do crescimento e função intracelular e intranuclear. No tocante à inflamação adiposa relacionada à obesidade, é notado que alguns bioativos presentes no Ormona® ativam o PPARγ diretamente para promover a diferenciação de adipócitos, regulam a expressão de adipocinas, principalmente, regulam positivamente a expressão de adiponectina e diminuem ainda mais a expressão do fator pró-inflamatório TNF-α e MCP-1, que desempenha um papel importante na supressão da infiltração de macrófagos em tecido adiposo. Além disso, evidências apontam que estes bioativos inibiram a hipertrofia no tamanho dos adipócitos e é evidente que podem melhorar a inflamação relacionada à obesidade, que está relacionada à resistência à insulina.

Referências Bibliográficas:

1. Rodrigues, A.P.S.; da Silva Barbosa, R.; Pereira, A.C.M.; Batista, M.A.; Sales, P.F.; Ferreira, A.M.; Colares, N.N.D.; da Silva, H.R.; Soares, M.O.d.S.; da Silva Hage-Melim, L.I.; et al. **Ormona® SI and Ormona® RC—New Nutraceuticals with Geranylgeraniol, Tocotrienols, Anthocyanins, and Isoflavones—Decrease High-Fat Diet- Induced Dyslipidemia in Wistar Rats. Nutraceuticals 2022**, 2, 311–322. https://doi.org/10.3390/ nutraceuticals2040024
2. da Rocha, C.F.; Flexa, C.d.N.N.; de Souza, G.C.; Pereira, A.C.M.; Carvalho, H.d.O.; do Nascimento, A.L.; de Jesus Vasconcelos, N.J.P.; da Silva, H.R.; Carvalho, J.C.T. Acute and Reproductive Toxicity Evaluation of Ormona® SI and RC—Two New Nutraceuticals with Geranylgeraniol, Tocotrienols, Anthocyanins, and Isoflavones—In https://doi.org/10.3390/ph15111434
3. Batista, M.A., de Lima Teixeira dos Santos, A.V.T., do Nascimento, A.L., Moreira, L.F., Souza, I.R.S., da Silva, H.R., Pereira, A.C.M., da Silva Hage-Melim, L.I., Carvalho, J.C.T., 2022. Potential of the Compounds from Bixa orellana Purified Annatto Oil and Its Granules (Chronic®) against Dyslipidemia and Inflammatory Diseases: In 1584.
4. Boekholdt, S.M., Hovingh, G.K., Mora, S., Arsenault, B.J., Amarenco, P., Pedersen, T.R., Larosa, J.C., Waters, D.D., Demicco, D.A., Simes, R.J., Keech, A.C., Colquhoun, D., Hitman, G.A., Betteridge, D.J., Clearfield, M.B., Downs, J.R., Colhoun, H.M., Gotto, A.M., Ridker, P.M., Grundy, S.M., Kastelein, J.J.P., 2014. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: A meta-analysis of statin trials. J. Am. Coll. Cardiol. 64, 485–494. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.615
5. de Melo, E.L., Pinto, A.M., Baima, C.L.B., da Silva, H.R., da Silva Sena, I., SanchezOrtiz, B.L., de Lima Teixeira, A.V.T., Pereira, A.C.M., da Silva Barbosa, R., Carvalho, H.O., Hu, X., Carvalho, J.C.T., 2020. Evaluation of the in vitro release of isoflavones from soybean germ associated with kefir culture in the gastrointestinal tract and
70, 103986. anxiolytic and antidepressant actions https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103986
6. Delwatta, S.L., Gunatilake, M., Baumans, V., Seneviratne, M.D., Dissanayaka, M.L.B., Batagoda, S.S., Udagedara, A.H., Walpola, P.B., 2018. Reference values for selected hematological, biochemical and physiological parameters of Sprague Dawley rats at the Animal House, Faculty of Medicine, University of Colombo, Sri Lanka. Anim. Model. Exp. Med. 1, 250–254. https://doi.org/10.1002/ame2.12041 7. Druzhilovskiy, D.S., Rudik, A. V., Filimonov, D.A., Gloriozova, T.A., Lagunin, A.A., Dmitriev, A. V., Pogodin, P. V., Dubovskaya, V.I., Ivanov, S.M., Tarasova, O.A., Bezhentsev, V.M., Murtazalieva, K.A., Semin, M.I., Maiorov, I.S., Gaur, A.S., Sastry, G.N., Poroikov, V. V., 2017. Computational platform Way2Drug: from the prediction of biological activity to drug repurposing. Russ. Chem. Bull. 66, 1832– 1841. https://doi.org/10.1007/s11172-017- 1954-x
8. Filimonov, D.A., Lagunin, A.A., Gloriozova, T.A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D.S., Pogodin, P. V., Poroikov, V. V., 2014. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. Chem. Heterocycl. Compd. 50, 444–457. https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1
9. Fulcher, J., O'Connell, R., Voysey, M., Emberson, J., Blackwell, L., Mihaylova, B., Simes, J., Collins, R., Kirby, A., Colhoun, H., Braunwald, E., La Rosa, J., Pedersen, T.R., Tonkin, A., Davis, B., Sleight, P., Franzosi, M.G., Baigent, C., Keech, A., De Lemos, J., Blazing, M., Murphy, S., Downs, J.R., Gotto, A., Clearfield, M., Holdaas, H., Gordon, D., Koren, M., Dahlöf, B., Poulter, N., Sever, P., Knopp, R.H., Fellström, B., Jardine, A., Schmieder, R., Zannad, F., Goldbourt, U., Kaplinsky, E., Betteridge, D.J., Durrington, P.N., Hitman, G.A., Fuller, J., Neil, A., Wanner, C., Krane, V., Sacks, F., Moyé, L., Pfeffer, M., Hawkins, C.M., Kjekshus, J., Wedel, H., Wikstrand, J., Barter, P., Tavazzi, L., Maggioni, A.,Marchioli, R., Tognoni, G., Bloomfield, H., Robins, S., Armitage, J., Parish, S., Peto, R., Ridker, P.M., Holman, R.,Meade, T., MacMahon, S., Marschner, I., Shaw, J., Serruys, P.W., Nakamura, H., Knatterud, G., Furberg, C.,Byington, R., Macfarlane, P., Cobbe, S., Ford, I., Murphy, M., Marschner, I.C., Blauw, G.J., Packard, C., Shepherd,J., Wilhelmsen, L., Cannon, C., Bowman, L., Landray, M., Rossouw, J., Probstfield, J., Cobbe, S., Flather, M., Kastelein, J., Newman, C., Shear, C., Tobert, J., Varigos, J., White, H., Yusuf, S., Barnes, E.H., Herrington, W.G., Holland, L.E., Reith, C., 2015. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: Meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. Lancet 385, 1397–1405. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4
10. Herman-Edelstein, M., Scherzer, P., Tobar, A., Levi, M., Gafter, U., 2014. Altered renal lipid metabolism and
561–572. renal lipid accumulation in human diabetic nephropathy. J. Lipid Res. 55, https://doi.org/10.1194/jlr.P040501