

Wpływ cyklu menstruacyjnego na ryzyko urazu więzadła krzyżowego przedniego ACL kolana

Michalik Piotr¹ (AB), Michalski Tomasz¹ (ABE), Król Tomasz¹ (BF),
Dąbrowska-Galas Magdalena¹ (BF), Rutkowska Magdalena¹ (ED),
Czajkowska Mariola² (ED), Urban Krzysztof³ (BE)

¹ Zakład Kinezyterapii i Metod Specjalnych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

² Zakład Propedeutyki Położnictwa Katedry Zdrowia Kobiety, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³ Oddział Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej z Pododdziałem Ortopedii Dziecięcej, Szpital Miejski nr. 4 w Gliwicach

WKŁAD AUTORÓW: (A) Projekt badania · (B) Zbieranie Danych · (C) Analiza Statystyczna · (D) Interpretacja Danych · (E) Przygotowanie Rękopisu · (F) Gromadzenie Piśmiennictwa · (G) Gromadzenie Funduszy

STRESZCZENIE

Uraz stawu kolanowego jest jednym z najczęstszych urazów w układzie mięśniowo-szkieletowym człowieka. Ryzyko pojawienia się urazu występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie w trakcie uprawiania aktywności fizycznej. Obecnie uważa się, że oprócz widocznych różnic w budowie anatomicznej, istotne dla zwiększonej urazowości wydają się fazy cyklu miesięczkowego. Badania nad stabilnością stawu dowodzą, że płeć determinuje stosowanie odmiennych strategii stabilizacji stawu kolanowego, w szczególności dotyczy to aktywności mięśnia czworogłowego oraz grupy mięśni kulszowo-goleniowych. W więzadle krzyżowym przednim występują receptory estradiolu i progesteronu, co przyczynia się do zmiany jego parametrów w cyklu miesięcznym. Zmiana poziomu hormonów płciowych w trakcie faz cyklu wpływa na pobudliwość układu nerwowego oraz zmianę w kontroli nerwowo-mięśniowej stawu kolanowego. Wahania stężenia estrogenów w cyklu miesięczkowym przyczyniają się do zwiększonego ryzyka uszkodzenia w obrębie stawu kolanowego. U kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną ryzyko urazu jest mniejsze. Celem pracy jest przedstawienie oraz analiza literatury, w kierunku oceny ryzyka urazu stawu kolanowego w cyklu miesięcznym.

Słowa kluczowe: cykl menstruacyjny; hormony płciowe; uraz stawu kolanowego; uszkodzenia ACL; kontrola nerwowo-mięśniowa

Adres do korespondencji:

Tomasz Michalski, Zakład Kinezyterapii i Metod Specjalnych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
ul. Medyków 12; 40-752 Katowice, Poland
Tel./fax: +48 32 20 88 712; e-mail: tmichalski@sum.edu.pl

Liczba słów: 1965 Tabele: 0 Ryciny: 0 Piśmiennictwo: 29

Received: 17.09.2017

Accepted: 28.11.2017

Published: 27.03.2018

WSTĘP

Uraz stawu kolanowego jest jedną z najczęstszych kontuzji układu mięśniowo-szkieletowego. Dyscypliny sportowe takie jak, koszykówka, siatkówka, piłka ręczna charakteryzują się dynamiczną zmianą kierunku poruszania się, gwałtownym przyśpieszeniem oraz wyhamowaniem. Szacuje się, że 70% urazów stawu kolanowego stanowią uszkodzenia powstałe na skutek nieprawidłowego skrętu, lądowania bądź wyhamowania [1]. W przypadku kobiet uraz powstaje 4-6 razy częściej niż u mężczyzn [2], w szczególności więzadła krzyżowego przedniego (ACL) [3]. Statystycznie średni wiek kobiet podających się zabiegom rekonstrukcji ACL mieści się w przedziale wiekowym 14-17 lat oraz 18-21 lat, podczas gdy w grupie mężczyzn średnia wieku wynosi od 18 do 34 lat [4]. ACL stabilizuje 85% statycznego oporu ślizgu przedniego kości piszczelowej, przyczyniając się do prawidłowej artokinematyki stawu, pełni funkcję proprioceptywną; posiada 4 typy mechanoreceptorów oraz wolne zakończenia nerwowe, które inicjują ochronne napięcie mięśniowe [5,6]. Źródła naukowe dowodzą, że 80% wszystkich urazów stawu kolanowego stanowią urazy bezkontaktowe. Analiza dotycząca przypadków uszkodzeń więzadła ACL wykazała, że w zespołach piłkarek ręcznych 95%, w zespołach koszykarek 65% urazów w kilkunastu sezonach stanowią uszkodzenia bezkontaktowe. Skutki uszkodzenia ACL u 31% badanych w sposób umiarkowany powodują trudności w samodzielnym poruszaniu się, 44% pacjentów ma problem w codziennych aktywnościach, natomiast 77% zawodników nie powraca do sportu na takim samym poziomie jak przed urazem [7]. Uszkodzenie ACL podaje się jako jedną z głównych przyczyn ryzyka wystąpienia wczesnych zmian zwyrodnieniowych porównując do osób nie doznających tego typu urazu [8].

Jedną z głównych przyczyn urazu więzadła ACL jest odmienna budowa anatomiczna kobiet i mężczyzn. Większa podatność na uraz ACL u kobiet może wiązać się z większą elastycznością i mniejszą sztywnością stawową [9], różnicach w budowie miednicy, ustawienia stawów biodrowych (mniejszego kąta szyjkowo-trzonoowego) [10], większego kąta Q [2], nachyleniu kości piszczelowej w kierunku tylnym [11]. Należy podkreślić, że wyniki badań prowadzonych w tym obszarze nie są jednoznaczne. Badania przeprowadzone w ostatnich latach, wskazują na brak zależności pomiędzy odmienną budową anatomiczną a uszkodzeniem ACL stawu kolanowego.

Druga hipoteza poddana analizie na przestrzeni ostatnich lat łączy większą u kobiet podatność na uraz ACL z odmienną strategią kontroli nerwowo-mięśniowej. Badania dowodzą, że w przypadku kobiet dochodzi do odmiennej aktywacji struktur mięśniowych stawu kolanowego w porównaniu do mężczyzn. W trakcie aktywności fizycznej stabilizacja stawu kolanowego głównie odbywa się poprzez odpowiednie napięcie mięśnia czworogłowego uda. Prawidłowa aktywacja tego mięśnia stanowi podstawową strategię stabilizacji stawu kolanowego w płaszczyźnie strzałkowej u kobiet. Wiąże się to z słabszą siłą mięśni kulszowo-goleniowych oraz większą elastycznością więzadłową. W przypadku mężczyzn badania z wykorzystaniem sEMG dowodzą, że w pierwszej kolejności dochodzi do aktywizacji grupy kulszowo-goleniowej, a następnie mięśnia czworogłowego uda, daje to lepszą kontrolę szuflady przedniej. Funkcja mięśnia czworogłowego uda do 45 stopni zgięcia powoduje pracę antagonyistyczną w stosunku do ACL, przyczyniając się do wzrostu napięcia na więzadle krzyżowym przednim [3]. U kobiet strategia stabilizacji stawu kolanowego w głównej mierze opiera się na większej dominacji aparatu więzadłowego, natomiast u mężczyzn na aktywacji tkanki mięśniowej głównie z grupy kulszowo-goleniowej i mięśnia brzuchatego łydki. Badania dowodzą również, że wzrost aktywności fizycznej u kobiety nie wpływa na zmianę strategii stabilizacji stawu kolanowego. Większy stosunek napięcia mięśnia czworogłowego w relacji z mięśniami kulszowo-goleniowymi jest opisywany przez badaczy jako główny czynnik ryzyka uszkodzenia ACL [3,6].

Trzecia hipoteza łączy podatność na urazy ACL z wpływem hormonów płciowych na elastyczność więzadłową oraz kontrolę nerwowo-mięśniową [12]. Zmiany hormonów płciowych

w cyklu menstruacyjnym ma znaczny wpływ na układ mięśniowo-szkieletowy – powoduje zmianę w tkankach miękkich, siłę mięśniowej i tworzeniu włókien kolagenowych [22].

CYKL MENSTRUACYJNY

Cykl miesięczkowy jest cyklicznym zjawiskiem, zależnym od wielu czynników obejmujących funkcje układu ośrodkowego, układu endokrynnego, oraz od wewnątrzkomórkowych procesów metabolicznych [7,14]. Dzieli się na 2 fazy: folikularną oraz lutealną. Bardziej szczegółowy podział uwzględnia różnice w stężeniu hormonów [15]. Ścisła zależność pomiędzy hormonami podwzgórza, hormonami przysadki oraz steroidami prawidłowych cyklicznych zmian w układzie rozrodczym, funkcji osi podwzgórze – przysadka – jajnik odgrywają nadrzędną rolę w regulacji cyklu miesięczkowego od okresu dojrzewania aż do menopauzy.

W fazie krwawienia miesięczkowego (1-5 dni) obserwuje się zmniejszone wartości estrogenów i progesteronu, jak również FSH (folikulotropowego) i LH (luteinizującego) [13]. W fazie folikularnej (6-13 dzień), zwiększeniu ulega wydzielanie estrogenów, natomiast wartości progesteronu pozostają małe. Zwiększeniu ulega wydzielanie relaksyny. Wartości FSH są niskie, chociaż ich wydzielanie ma charakter pulsacyjny aż do szczytu wydzielania LH. W fazie owulacyjnej wyraźnie zwiększa się wydzielanie FSH. Po owulacji spada gwałtownie ilość estrogenów, natomiast zwiększa się poziom progesteronu. Faza lutealna jest ostatnią fazą cyklu miesięczkowego, w której obserwuje się wysoki poziom progesteronu oraz zmniejszone wydzielanie estrogenów [13]. Ostatnie 3 dni cyklu przypadają na fazę przedmiesiączkową, w której zmniejsza się wydzielanie estrogenów, natomiast poziom progesteronu utrzymuje się wysoki, a następnie pod koniec fazy zmniejsza się. Zmniejszeniu ulega także wydzielanie w tej fazie FSH i LH.

WPŁYW HORMONÓW NA ELASTYCZNOŚĆ WIĘZADŁOWĄ

Estrogeny stanowią grupę hormonów płciowych o budowie steroidowej, do których zalicza się estradiol, estron i estriol. Estradiol (17 β -estradiol) jest podstawowym naturalnym estrogenem, wydzielanym przez komórki warstwy ziarnistej dominującego pęcherzyka jajnikowego. Hormon ten kontroluje rozwój oocytu, odpowiedzialny jest ponadto za utrzymanie

odpowiedniej struktury żeńskich narządów płciowych. Estron jest steroidowym estrogenem o działaniu zbliżonym do działania estradiolu, choć znacznie słabszym. Estriol jest steroidowym estrogenem, wywołującym krótszą odpowiedź fizjologiczną w porównaniu do pozostałych dwóch estrogenów [16].

Badania nad wpływem hormonów płciowych na elastyczność więzadłową wskazują na istniejącą zależność pomiędzy zmieniającym się stężeniem hormonów a fizycznymi właściwościami więzadła ACL. Prowadzone w tym obszarze badania skupiają się przede wszystkim na wpływie estradiolu oraz progesteronu na właściwości więzadła ACL, pomijając wpływ innych hormonów. ACL oprócz wspomnianych mechanoreceptorów, posiada również receptory estradiolu i progesteronu [17]. W trakcie cyklu miesięczkowego dochodzi do zmiany stężenia estrogenów i progesteronu, co przyczynia się do zmiany sieci kolagenowej [12] [5]. Wzrost stężenia estradiolu głównie w fazie przedowulacyjnej, w której występuje najwyższe stężenie estrogenów we krwi, wpływa ograniczając proliferację fibroblastów oraz redukując ilość połączeń kolagenowych w strukturze ACL, natomiast zwiększone stężenie progesteronu współwystępuje ze zwiększoną proliferacją fibroblastów oraz tworzeniem się włókien kolagenu [12]. Zwiększona ilość estradiolu w bezpośredni sposób wpływa na zmniejszoną ilość IGF-I (*a mediator of collagen production*) i ICTP (*marker of type I collagen degradation*) [5]. Fizjologicznie IGF-1 wykazuje aktywność analogiczną do insuliny, pobudza wzrost tkanki chrzęstnej, wzmacnia syntezę kolagenu i proteoglikanów oraz utrzymuje homeostazę wapnia, magnezu i potasu.

Romani wraz z zespołem uwzględnił w badaniu kilka estrogenów (estradiol, estron i estriol) oraz białko SHBG (białko wiążące hormony płciowe). Badano korelację pomiędzy hormonami oraz białkiem wiążącym te hormony, a sztywnością więzadła ACL podczas trzech faz cyklu miesięcznego u zdrowych kobiet z prawidłowym cyklem miesięczkowym. Wyniki badań wykazały negatywną korelację pomiędzy stężeniem estradiolu we krwi a sztywnością więzadła ACL w fazie przedowulacyjnej oraz pozytywną korelację pomiędzy stężeniem estriolu we krwi a sztywnością więzadła ACL w fazie przedowulacyjnej [12]. Wpływ hormonów płciowych na docelowe tkanki może być modulowany przez interakcje zachodzące między hormonami płciowymi. Badacze, kontrolując wpływ innych hormonów płciowych oraz białka SHBG, wykazali

pozytywną częściową korelację między estriolem i progesteronem a sztywnością więzadła ACL w fazie przedowulacyjnej [5]. Eiling wraz z zespołem wykazał w badaniu, że zwiększona ilość estradiolu powoduje wzrost elastyczności więzadłowej ACL o 0,5 mm w fazie owulacyjnej przy wzroście o 0,2 mm w fazie folikularnej i lutealnej [18], zwiększa tym samym ryzyko uszkodzenia więzadła ACL.

Badania kliniczne potwierdzają powyższe wyniki, wskazując, że u kobiet rekreacyjnie jeżdżących na nartach dwukrotnie częściej dochodziło do uszkodzenia ACL w fazie przedowulacyjnej, gdzie poziom estradiolu jest największy w porównaniu do pozostałych faz cyklu miesięcznego. Natomiast Beynon z zespołem nie uzyskał wyników wskazujących na zmianę elastyczności więzadłowej w fazach cyklu miesięcznego [19].

KONTROLA NERWOWO-MIĘŚNIOWA W RELACJI Z HORMONAMI PŁCIOWYMI

Literatura nie podaje zbyt wielu przykładów wpływu estrogenów na kontrolę nerwowo-mięśniową. Większość doniesień naukowych skupia się na wyniku ruchu niż na samym procesie wykonywania danej czynności. Kontrola nerwowa można być zdefiniowana, jako wzajemna relacja pomiędzy układem nerwowym i mięśniowo-szkieletowym w odpowiedzi na bodźce afferentne pochodzące z receptorów czucia głębokiego. Priopriocpcja rozumiana, jako indywidualna świadomość pozycji i ruchu kończyn w przestrzeni, oraz prawidłowa aktywacja mięśni i układu więzadłowego [20]. Nadrzędną funkcję w kontroli nerwowo-mięśniowej posiada centralny układ nerwowy, odpowiadający za odbiór bodźców z układu obwodowego, przedsionkowego i wizualnego a następnie przetworzenie informacji na odpowiedni poziom kontroli motorycznej [21]. Dotychczasowe badania dotyczące wpływu hormonów płciowych na propriocepcję są niejednoznaczne. Aydog z zespołem [22] wykazał, że propriocepcja stawu kolanowego jest słabsza w fazie menstruacji w porównaniu do fazy folikularnej oraz wczesnej fazy lutealnej, powodem tego może być zmiana dystalnej latencji (czasu potrzebnego do wywołania skurczu mięśni) lub pobudliwości mechanoreceptorów. W fazie tej monitoruje się niski poziom zarówno estrogenów, jak i progesteronu. Badacze uważają, że działanie estrogenów i progesteronu

odbywa się na drodze synergii. W badaniu przeprowadzonym przez Fouladi mierzono czucie pozycji stawu kolanowego. Największy błąd uzyskano w fazie menstruacji, natomiast najmniejszy w fazie lutealnej [21,29]. Odmienną tezę głosi Hertel i wsp. [22], który na podstawie własnych badań stwierdził, że nie istnieje żadna statystyczna zależność pomiędzy propriocepcją a cyklem miesięczkowym. Badania nad wpływem hormonów płciowych na OUN, w szczególności estrogenów, wykazują, że na różnym etapie cyklu miesięczkowego dochodzi do obniżenia zdolności motorycznych u kobiet ćwiczących [23].

URAZOWOŚĆ

Urazowość w sporcie kobiet w stosunku do mężczyzn w urazach bezkontaktowych ACL jest trzy razy większa w przypadku gry w koszykówkę oraz cztery razy większa w przypadku gry w piłkę nożną [25]. Liczne badania wykazują, że zwiększona ilość bezkontaktowych urazów ACL odbywa się w fazie przedowulacyjnej, charakteryzującej się wysokim stężeniem estrogenu we krwi [28]. Innego zdania jest Slauterbeck [26], który dowodzi, że stopień urazowości ACL jest większy w pierwszych 2 dniach cyklu, co wiąże się z faktem zmian ilości enzymów estrogenu i progesteronu, które posiadają wpływ na ekspresję genów kodujących enzymy i proteiny remodelujące tkanki. Sytuacja ta jest powodem zwiększonej destrukcji lub odbudowy tkanki w zależności od fazy cyklu. U kobiet zażywających środki hormonalne zaobserwowano mniejsze obciążenie stawu kolanowego w trakcie lądowania po zeskoku oraz wychylenie w płaszczyźnie czołowej w kierunku koślawienia bądź szpotawienia, zaobserwowano również wzrost aktywności grupy mięśni kulszowo-goleniowych w stosunku do mięśnia czworogłowego. W grupie tej uzyskano lepszą stabilność oraz mniejszą elastyczność stawu kolanowego w stosunku do grupy nie stosującej terapii hormonalnej [27].

PODSUMOWANIE

Różnice pomiędzy kobietą a mężczyzną w budowie anatomicznej, w sferze psychofizycznej, w podejściu do sportu oraz zaangażowaniu w aktywność fizyczną są obiektem licznych badań. Większość doniesień naukowych potwierdza tezę o istniejącej zasadniczej odmienności płciowej. Nieodłącznym zjawiskiem towarzy-

szącym w sporcie, jak i w codziennej aktywności jest uraz [1]. Staw kolanowy jest jednym z lepiej opisanych stawów w układzie anatomicznym człowieka. Urazowość tego stawu, a w szczególności więzadła krzyżowego przedniego, występuje 4 do 6 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [2]. Część badań wskazuje na różnice anatomiczne, jako istotne czynniki w procesie powstawania urazu. Wielu badaczy uważa jednak, że odmiennosc w budowie nie jest bezpośrednią przyczyną urazu powstałego w stawie kolanowym, a jedynie czynnikiem pośrednim, predysponującym do tego urazu.

Dyscypliny sportu takie, jak piłka nożna, koszykówka, siatkówka wymagają od stawu prawidłowej kontroli motorycznej na siły, jakie generują dane dyscypliny sportu predysponujących do bezkontaktowego urazu ACL [20,21]. Badania dotyczące wpływu kontroli mięśniowej w cyklu miesięczkowym są niejednoznaczne z powodu złożonego oddziaływania hormonów płciowych na organizm kobiety. Wydaje się, że hormony płciowe w znaczny sposób wpływają na kontrolę nerwowo-mięśniową. Wzrost estrogenu w fazie folikularnej zwiększa elastyczność więzadłową przy spadku sztywności, co część badaczy utożsamia ze zwiększonym ryzykiem uszkodzenia ACL. Efekt zwiększonej elastyczności stawu potęgowany jest przez odmienną strategię stabilizacji mięśniowej przedniego wysunięcia kości piszczelowej obciążającego ACL [21,22]. Niski poziom estrogenów i progesteronu w fazie menstruacji przyczynia się do pogorszenia propriocepcji, co przypuszczalnie zmienia czas reakcji układu nerwowego, zwiększając ryzyko uszkodzenia ACL. Prowadzone badania na kobietach poddanych terapii hormonalnej potwierdzają fakt zmniejszenia ryzyka urazu ACL w stosunku do kobiet nie stosujących antykoncepcji [27]. Zmiany poziomu hormonów płciowych mają wpływ zarówno na kontrolę nerwowo-mięśniową, jak i wystąpienie urazu, natomiast ze względu na niejednorodność wyników badań nie można określić fazy, która w sposób zdecydowany predysponowała by do większej urazowości. Nie wszystkie badania potwierdzają wpływ zmiany stężenia estrogenów na kontrolę mięśniową, dlatego należy prowadzić dalsze badania w tym zakresie. Oddziaływanie hormonów płciowych, kontrola nerwowo-mięśniowa oraz budowa anatomiczna są od siebie zależne i przyczyniają się do większego ryzyka wystąpienia uszkodzeń więzadła krzyżowego przedniego.

1. **J.O.F. Orthopedics.** Review article mechanisms of anterior cruciate ligament injuries in female athletes: a narrative review M. ABATE, D. VANNI, A PANTALONE Department of Medicine and Science of Aging, University G. d'Annunzio, Chieti-Pescara, Italy Received Ju 2013;5,1:27–34.
2. **Belanger L, Burt D, Callaghan J et al.** Anterior cruciate ligament laxity related to the menstrual cycle: an updated systematic review of the literature. *J. Can. Chiropr. Assoc.* 2013;57,1:76–86.
3. **Park S.K, Stefanyshyn D.J, B. Ramage B et al.** Relationship between knee joint laxity and knee joint mechanics during the menstrual cycle. *Br. J. Sports Med.* 2009;43, 3: 174–179.
4. **Csintalan R.P, Inacio M.C.S, Funahashi T.T.** Incidence rate of anterior cruciate ligament reconstructions *Perm. J* 2008;12, 3:17–21.
5. **Shultz S.J, Wideman L, Montgomery M.M et al.** Changes in serum collagen markers, IGF-I, and Knee joint laxity across the menstrual cycle *J. Orthop. Res.* 2012; 30:1405–1412.
6. **Hewett T.E.** Neuromuscular and hormonal factors associated with knee injuries in female athletes. Strategies for intervention. *Sports Med.* 2000;29,5:313–327.
7. **Noyes F.R, Mooar P.A, Matthews D.S, Butler D.L.** The symptomatic anterior cruciate-deficient knee. Part I: the long-term functional disability in athletically active individuals *J. Bone Joint Surg. Am.* 1983;65,2:154–162.
8. **Lohmander L.S, Ostenberg A, Englund M, Roos H.** High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury *Arthritis Rheum* 2004;50, 10: 3145–3152.
9. **Park H.S, Wilson N.A, Zhang L.Q.** Gender differences in passive knee biomechanical properties in tibial rotation *J. Orthop. Res* 2008;26,7:937–944.
10. **Glinkowski W, Ciszek B.** Antomy of the Proximal Femur - geometry and architecture. Morphologic investigation and literature review. *Ortop. Traumatol. Rehabil.* 2002;4, 2:200–208.
11. **Simon R.A, Everhart J.S, Nagaraja H.N, Chaudhari A.M.** A case-control study of anterior cruciate ligament volume, tibial plateau slopes and intercondylar notch dimensions in ACL-injured knees, *J. Biomech.* 2010;43, 9:1702–1707.
12. **Romani W, Patrie J, Curl L.A, Flaws J.A.** The correlations between estradiol, estrone, estriol, progesterone, and sex hormone-binding globulin and anterior cruciate ligament stiffness in healthy, active females *J. Womens. Health (Larchmt).* 2003;12,3:287–298.
13. **Jonathan S. Berek.** Berek and Novak's Gynecology. Edition: Fifteenth, North American Edition 2011;December 12.
14. **Traczyk W.** Fizjologia człowieka w zarysie PZWL Warszawa 2013; wyd.8.
15. **Park S.K, Stefanyshyn D.J, Ramage B et al.** Alterations in knee joint laxity during the menstrual cycle in healthy women leads to increases in joint loads during selected athletic movements *Am J Sports Med.* 2009;37,6:1169–1177.
16. **Hall J.E.** Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology *Physiology* 2010:1091.
17. **Sciore P, Frank C, Hart D.** Identification of sex hormone receptors in human and rabbit ligaments of the knee by reverse transcription-polymerase chain reaction: Evidence that receptors are present in tissue from both male and female subjects *J Orthop Res* 1998;16:604.
18. **Eiling E, Bryant L. Petersen W et al.** Effects of menstrual-cycle hormone fluctuations on musculotendinous stiffness and knee joint laxity *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.* 2007;15, 2:126–132.
19. **Beynon B.D, Bernstein I.M, Belisle A et al.** The effect of estradiol and progesterone on knee and ankle joint laxity *Am. J. Sports Med.* 2005;33,9:1298–1304.
20. **Lehtonen J, Kokko H.** Sex *Curr. Biol.* 2014;24,8:305–6.
21. **Lephart S.M, Giraldo J.L, Borsa P.A et al.** Knee joint proprioception: a comparison between female intercollegiate gymnasts and controls. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 1996;4,2:121–124.
22. **Aydog S.T, Hasçelik Z, Demirel Z.H.** The effects of menstrual cycle on the knee joint position sense: preliminary study. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2005;13,8:649–653.
23. **Hertel N.I, Williams L.C, Olmsted-Kramer H.J et al.** Neuromuscular performance and knee laxity do not change across the menstrual cycle in female athletes *Knee Surgery, Sport. Traumatol. Arthrosc.* 2006;14,9:817–822.
24. **Lebrun C.M, Rumball J.S.** Relationship between athletic performance and menstrual cycle. *Curr. Womens. Health Rep.* 2001;1,3:232–240.
25. **Hootman J.M, Dick R, Agel J.** Epidemiology of collegiate injuries for 15 sports: Summary and recommendations for injury prevention initiatives. *Journal of Athletic Training* 2007;42,2:311–319.
26. **Slauterbeck J.R, Fuzie S.F, Smith M.P et al.** The Menstrual Cycle, Sex Hormones, and Anterior Cruciate Ligament Injury *J. Athl. Train.* 2002;37,3:275–278.
27. **Montagnani C.F, Arena B, Maffulli N.** Estradiol and progesterone during exercise in healthy untrained women *Med. Sci. Sports Exerc.* 1992;24,7:764–768.
28. **Karageanes S.J, Blackburn K, Vangelos Z.** The association of the menstrual cycle with the laxity of the anterior cruciate ligament in adolescent female athletes *Clin J Sport Med.* 2000;10,3:162–168.
29. **Clark R, Bartold S, Bryant A.L.** Tibial acceleration variability during consecutive gait cycles is influenced by the menstrual cycle *Clin. Biomech.* 2010;25, 6:557–562.