

Глава 22. Существует ли позитивное воздействие курения на здоровье

Содержание главы

22.1 Болезнь Паркинсона	184
22.2 Рак эндометрия	185
22.3 Язвенный колит	185
22.4 Афтозный язвенный стоматит	186
22.5 Дисплазия тазобедренных суставов	187
22.6 Прочие заболевания	187
Литература к главе 22	187

Когда табак появился в Европе, он рекламировался как лечебное средство, однако современные научные исследования показали, что курение и иное потребление табака оказывает весьма негативное воздействие на человеческие органы и способствует развитию множества нередко смертельных заболеваний. Тем не менее, следует отметить, что курение в редких случаях может оказывать и позитивное воздействие на здоровье.

22.1 Болезнь Паркинсона

Первым заболеванием, о котором стало известно, что у курящих оно встречается реже и выражено менее сильно, чем у некурящих, стала болезнь Паркинсона¹ (см. Главу 11). При этом некоторые исследования показывают, что курение снижает вероятность заболеть паркинсонизмом в относительно молодом возрасте, но в самых старших возрастных группах курение уже не оказывает защитного действия². Возможно, это объясняется тем, что курильщики просто не доживают до того возраста, когда курение сможет защитить их от болезни Паркинсона.

К числу возможных объяснений обратной взаимосвязи между уровнем курения и риском болезни Паркинсона относятся следующие³:

- 1) генетическая предрасположенность к болезни Паркинсона (например, выражающаяся в дефектах ферментов, занимающихся обезвреживанием токсических веществ) одновременно снижает вероятность курения;
- 2) у предрасположенных к болезни Паркинсона людей врожденно низкие уровни дофамина, что делает их менее склонными к развитию зависимости;
- 3) курение обладает нейрозащитным действием.

Выдвинута гипотеза о том, что у субъектов с высокой предрасположенностью к болезни

Паркинсона может наблюдаться отвращение к курению. Проведенное в Нью-Йорке исследование показало, что, по сравнению с контрольной группой, больные паркинсонизмом чаще прекращали курить и курили значительно меньшее количество лет, чем не страдающие этой болезнью люди. Авторы делают вывод, что не курение защищает от паркинсонизма, а наоборот, предрасположенность к болезни Паркинсона способствует снижению курения⁴.

Гипотеза о том, что никотин может оказывать эффект восстановления нормального уровня дофамина в мозге, привела к идее лечения болезни Паркинсона с помощью никотина. Результаты использования препаратов никотина оказались противоречивыми. По данным из США, применение никотина (в виде инъекций и пластыря) позволило улучшить моторные и когнитивные функции больных⁵. В Японии состояние больных после курения сигарет улучшалось, а применение никотиновой жевательной резинки оказывало меньшее воздействие⁶. В Канаде⁷ и Германии⁸ попытки лечения некурящих с помощью никотинового кожного пластыря оказались неудачной. Пациенты плохо переносили никотин из-за его побочных эффектов, а эффект лечения оказался нулевым. В Австрии же подобная попытка привела даже к ухудшению симптомов по сравнению с плацебо⁹. Вероятно, роль никотина как такового в предотвращении болезни Паркинсона является ограниченной, а механизм воздействия курения на это заболевание является более сложным.

У курильщиков снижается активность фермента моноаминоксидазы (МАО) в тромбоцитах и головном мозге, а при отказе от курения она возвращается к норме. МАО принимает участие в расщеплении биологически активных моноаминов (таких медиаторов, как дофамин, норадреналин, серотонин и фенетиламин) и существует в двух изоферментных формах - МАО А и МАО В.

Ряд исследователей прослеживают связь между активностью МАО и курением. Показано снижение содержания изофермента МАО В в мозге на 40% у людей, курящих постоянно, по сравнению с некурящими, и восстановление ее до нормы у бывших курильщиков. Так как МАО В избирательно действует на процесс метаболического расщепления дофамина, ингибирование МАО В увеличивает функциональное наличие этого медиатора. Такие данные представляют

интерес с точки зрения взаимосвязи курения и снижением риска развития болезни Паркинсона.

Паркинсонизм характеризуется снижением концентраций дофамина и потерей дофаминовых нейронов. L-депренил (селегилин), являясь ингибитором МАО В, уменьшает симптомы и замедляет течение болезни, по-видимому, за счет увеличения функциональных уровней дофамина. Только у 1 из 8 курильщиков выявлена степень ингибирования МАО В, сходная с терапевтической дозой L-депренила. Вполне возможно, что индуцированное курением снижение активности МАО В способствует более низкой заболеваемости паркинсонизмом среди курильщиков (нейрозащитный эффект), однако механизм его до сих пор остается неясным¹⁰.

Фактором предрасположенности к болезни Паркинсона может служить генетический полиморфизм D2 дофаминовых рецепторов, с одной стороны, и моноаминоксидазы, с другой. Определенные сочетания вариантов этих белков различаются по частоте между людьми, имеющими болезнь Паркинсона и не имеющими ее, и между курильщиками и некурящими¹¹.

22.2 Рак эндометрия

Рак эндометрия связан с внутренними и внешними источниками эстрогенов и возникает чаще всего у женщин в возрасте менопаузы, которые принимают заместительные эстрогены. Рак эндометрия также нередко развивается у женщин с эстроген-продуцирующей раковой опухолью яичника или с поликистозом яичников, который также оказывается источником эстрогенов. Женщины с ожирением, которое также часто сопровождается повышенными уровнями эстрогенов, также чаще становятся жертвами данного вида рака. В США возросла заболеваемость этим видом рака в 1970 годы, а затем вновь снизилась.¹²

Ряд исследований показал обратную связь курения с развитием рака эндометрия или рака стенки матки среди женщин (см. Главу 9), хотя проведенное в Шанхае исследование показало прямую взаимосвязь¹³.

Недавнее большое когортное исследование¹⁴, проведенное для проверки данной взаимосвязи, не обнаружило надежного защитного действия курения на риск рака эндометрия. Меньший относительный риск наблюдался лишь в отношении женщин, которые выкуривали более 20 сигарет в день. Не было обнаружено признаков влияния количества выкуриваемых сигарет на снижение риска данного вида рака. Проведенные в Швеции исследования показали, что ни у

бывших курильщиц, ни у женщин, куривших до наступления менопаузы, защитного эффекта не наблюдается.¹⁵ Некоторые исследования указывают на увеличение риска рака эндометрия у курящих женщин детородного возраста и снижение этого риска у более старших женщин.¹⁶

Известно, что женский гормон эстроген стимулирует выстилку матки (эндометрий), повышая риск рака эндометрия. Курение же оказывает негативное воздействие на эстроген¹⁷ (подробнее о механизмах этого влияния см. в главе 20), что ведет к ряду негативных последствий. Однако вызванное курением состояние дефицита эстрогенов может положительно сказываться на заболеваниях, возникающих на фоне их избытка.

К механизмам, посредством которых развивается это анти-эстрогенное действие, относится изменение обмена эстрогенов, в результате чего образуются метаболиты, которые не обладают эстрогенной активностью и быстро выводятся из организма. Кроме того, табачный дым повышает секрецию андрогенов.¹⁸ Более раннее наступление менопаузы у курильщиц также может снижать риск развития этого вида рака.¹⁹

Даже если сдерживающее влияние курения на развитие рака эндометрия существует, то, согласно оценкам, которые сделал в 1998 году Британский научный комитет по курению или здоровью, этот эффект может сохранить жизни не более 100 женщин в год, в то время как от последствий курения ежегодно умирают 40 тысяч женщин.²⁰

22.3 Язвенный колит

Ряд эпидемиологических исследований^{21, 22, 23} показали меньший риск развития язвенного колита у курильщиков по сравнению с некурящими. Установлено, что язвенный колит чаще поражает тех, кто в период развития этого заболевания не курит (см. Главу 13). Непостоянные курильщики, страдающие язвенным колитом, отмечают, что курение улучшает их состояние.²⁴ Также показана дозозависимая связь между количеством выкуриваемых в день сигарет и снижением риска развития язвенного колита.²⁵

Научные данные демонстрируют, что риск язвенного колита особенно высок среди тех, кто бросил курить. У бывших курильщиков колит обычно развивается вскоре после прекращения курения.²⁶ При этом, чем больше сигарет в жизни выкурил бывший курильщик, тем больше у него был риск болезни.²⁷ Проведенное в Австралии исследование²⁸ показало, что у тех, кто продолжает курить, риск язвенного колита лишь немного ниже, чем у тех, кто никогда не курил, а вот у тех, кто

бросил курить, особенно незадолго до наступления симптомов колита, относительный риск повышался в 3 раза.

Имеются сообщения о том, что когда пациент с язвенным колитом, ранее бросивший курить, возобновляет курение, его состояние улучшается.²⁹ В то же время проведенные исследования не выявили существенного терапевтического действия курения на людей, госпитализированных с диагнозом язвенного колита.³⁰ Высказывалось предположение, что основное защитное действие при колите оказывает никотин. Однако, обзор данных о применении никотина (в виде пластыря или в других формах) для лечения колита показал, что никотин сам по себе не дает должного терапевтического эффекта^{31, 32}, хотя в сочетании с другими средствами такая терапия оказывала положительное воздействие³³. При этом у некоторых пациентов никотиновая терапия вызывала нежелательные побочные последствия, такие как тошнота, головная боль и т.п.³⁴

Эти факты показывают, что гипотеза о прямом защитном действии курения мало оправдана. Существуют версии о разных механизмах положительного воздействия никотина на течение язвенного колита. Никотин способствует синтезу муцина, а потому обеспечивает образование дополнительных защитных слоев слизи в толстом кишечнике.³⁵ Интересно, что язвенный колит вместе с болезнью Крона относятся к группе воспалительных заболеваний кишечника, но курение оказывает на них прямо противоположное воздействие. Возможно, это связано с тем, что при колите слой слизи в кишке существенно тоньше, а при болезни Крона – существенно толще³⁶, а курение повышает образование слизи в толстой кишке, и в этом может состоять один из механизмов противодействия развитию язвенного колита при курении.

Никотин также уменьшает активность циркулярных мышц кишечника.³⁷ Кроме того, никотин влияет на воспалительные процессы в кишечнике, которые происходят с участием местных гормонов, именуемых эйкозаноидами, в частности, подавляя синтез ряда простагландинов, относящихся к этой группе медиаторов³⁸, а также ингибируя синтез ряда провоспалительных цитокининов.³⁹ Может иметь значение также взаимодействие никотина с никотин-чувствительными холинергическими рецепторами, находящимися на поверхности эпителия кишечной стенки.⁴⁰

Высказывается предположение, что удаление иммунно-подавляющего воздействия курения либо служит толчком для развития болезни у генетически уязвимых индивидуумов, либо же прекращение курения приводит к проявлению

ранее не ощущавшихся симптомов. Если верно предположение о том, что курение повышает образование слизи в кишечнике, а эта слизь защищает от колита, то вполне возможно, что после прекращения курения выработка слизи становится недостаточной, и именно поэтому у бывших курильщиков риск язвенного колита существенно повышается.

Как бы то ни было, больным язвенным колитом не стоит рекомендовать курение в качестве лечебного средства, так как существует ряд более эффективных средств лечения, а курение повысит риск множества иных заболеваний. Кроме того, научных данных пока недостаточно для того, чтобы рекомендовать чистый никотин в виде препаратов никотин-заместительной терапии в качестве средства для лечения язвенного колита³².

22.4 Афтозный язвенный стоматит

Афтозный стоматит характеризуется появлением единичных или множественных афт (язв) на слизистой оболочке полости рта. Причинами возникновения этого варианта стоматита считаются заболевания желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции, вирусные инфекции, ревматизм. Заболевание начинается с общего недомогания, повышения температуры тела, появления болевых ощущений во рту на месте образования афт.

В ряде исследований⁴¹ отмечается положительное воздействие потребления табака (в том числе бездымного) на афтозный язвенный стоматит, причем у заядлых курильщиков стоматит встречается реже, чем у тех, кто курит умеренно⁴². У тех, кто жует табак, относительный риск такого стоматита составлял 0,4⁴³. Были даже сообщения о том, что течение заболевания ухудшалось после прекращения приема табака и состояние больных улучшалось после его возобновления.

Не исключено, что к данному явлению имеет отношение пока мало исследованное возникновение язв на слизистой полости рта после прекращения курения, которое также сопровождается явлениями простуды и общего недомогания.⁴⁴ Другое исследование показало временное снижение концентраций иммуноглобулина А, обеспечивающего защиту поверхностей слизистых, в слюне в течение первой недели после отказа от курения.⁴⁵ Не исключено, что именно это временное снижение местного иммунитета в полости рта после прекращения курения способствовало возникновению язв, которые были расценены как заболевание, от которого защищает курение.

Полагают, что содержащийся в табаке никотин способствует кератинизации (ороговению или образованию нескольких дополнительных

слоев эпителия) на слизистой оболочке, что снижает ее подверженность появлению язв.⁴⁶

Практика применения жевательной резинки с никотином⁴⁷ показала, что никотин способствует лечению стоматита. Это также подтверждает гипотезу о том, что защитными свойствами в отношении афтозного язвенного стоматита обладает именно никотин. При этом специалисты придерживаются мнения, что для лечения этого вида стоматита совершенно необязательно использовать никотин, а тем более курить или потреблять табак иным образом, так как существуют методы лечения, не сопряженные с таким риском для здоровья, какой дает курение.

В целом данные о защитном действии курения в отношении афтозного стоматита приходится рассматривать как противоречивые, поскольку обзор данных о рецидивирующем афтозном стоматите⁴⁸ констатирует, что на его развитие влияет множество факторов, среди которых упоминается курение. Более того, подчеркиваются трудности диагностики данного заболевания и необходимость исключения множества других нарушений, характеризующихся аналогичной клинической картиной.

22.5 Дисплазия тазобедренных суставов

Имеются предположения об уменьшении риска дисплазии тазобедренных суставов у детей, чьи матери курили во время беременности.

Единственное обнаруженное исследование на эту тему исходило из того, что повышенная распространенность дисплазии тазобедренных суставов у девочек может объясняться эндокринными причинами. Поскольку курение нарушает гормональный баланс во время беременности, на его фоне может изменяться частота дисплазии. Это действительно было показано среди девочек, но не среди мальчиков. Однако авторы обращают внимание на то, что в связи с большим количеством других осложнений курение во время беременности ни в коем случае не может быть рекомендовано.⁴⁹ Следует также отметить, что в данном исследовании сравнивались лишь величины углов, по которым оценивается состояние вертлужной впадины и соотношения с ней головки бедра у мальчиков и девочек курящих и некурящих матерей. Исследование не контролировало каких-либо иных факторов, которые могут влиять на распространенность дисплазии или вывиха тазобедренного сустава.

Одним из возможных объяснений обнаруженной взаимосвязи может служить тот факт, что женщины, у которых новорожденные имеют дисплазию тазобедренных суставов, отличаются

достоверно большей массой тела до беременности.⁵⁰ Это одновременно является фактором риска повышенной эстрогенной насыщенности организма, которая считается фактором риска дисплазии, и использования курения для контроля массы тела.

22.6 Прочие заболевания

Что касается остальных заболеваний, то на значительное их число курение, как показано в предыдущих главах, оказывает явно выраженное негативное воздействие. Появлявшиеся ранее сообщения о позитивном воздействии курения на риск развития ряда заболеваний (например, болезнь Альцгеймера, см. Главу 11) не получили подтверждения в ходе дальнейших исследований.

Появлявшиеся сообщения о позитивном воздействии курения на течение ряда заболеваний, например, о снижении смертности от инфаркта миокарда среди курящих, также не подтвердились (см. Главу 10). Возможной причиной подобных явлений может служить то, что некоторые люди бросают курить в период обострения заболеваний. Это в большинстве случаев ведет к облегчению состояния, но статистически они переходят из категории курильщиков в категорию некурящих, и именно такая трактовка пациентов в ранних исследованиях могла привести к ошибочным выводам.

Было замечено, что среди курильщиков реже встречаются такие аллергические заболевания, как сенная лихорадка, и вообще кожные реакции на “сезонные” антигены при тестировании у курильщиков менее выражены, однако усилены реакции на профессиональные антигены. Однако остается неясным, курение ли подавляет иммунные реакции на антиген, или же больные с аллергией вообще не могут себе позволить курить в силу тяжести состояния. Достоверно установлено крайне негативное воздействие курения на развитие бронхиальной астмы (см. Главу 8), в отношении же влияния курения на другие виды аллергических реакций данных пока недостаточно.

В целом же позитивное воздействие курения на здоровье касается крайне ограниченного круга относительно мало распространенных заболеваний, причем для лечения любого из этих заболеваний нет необходимости поощрять пациентов курить. Любые возможные преимущества курения для здоровья многократно перевешиваются негативным воздействием курения на человеческий организм.

Литература к главе 22

¹ Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernandez-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's

- disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord.* 2004 Jun;19(6):614-21.
- ² Tzourio C, Rocca WA, Breteler MM, et al. Smoking and Parkinson's disease. An age-dependent risk effect? The EUROPARKINSON Study Group. *Neurology.* 1997 Nov;49(5):1267-72.
 - ³ Hellenbrand W, Seidler A, Robra BP, et al. Smoking and Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *International Journal of Epidemiology.* 1997 Apr;26(2):328-39.
 - ⁴ Mayeux R, Tang MX, Marder K, Cote LJ, Stern Y. Smoking and Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1994 Mar;9(2):207-12.
 - ⁵ Kelton MC, Kahn HJ, Conrath CL, Newhouse PA. The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn.* 2000 Jun-Aug;43(1-3):274-82.
 - ⁶ Ishikawa A, Miyatake T. Effects of smoking in patients with early-onset Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 1993 Jul;117(1-2):28-32.
 - ⁷ Lemay S, Chouinard S, Blanchet P, et al. Lack of efficacy of a nicotine transdermal treatment on motor and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004 Jan;28(1):31-9.
 - ⁸ Vieregge A, Sieberer M, Jacobs H, Hagenah JM, Vieregge P. Transdermal nicotine in PD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2001 Sep 25;57(6):1032-5.
 - ⁹ Ebersbach G, Stock M, Muller J, Wenning G, Wissel J, Poewe W. Worsening of motor performance in patients with Parkinson's disease following transdermal nicotine administration. *Mov Disord.* 1999 Nov;14(6):1011-3.
 - ¹⁰ Glassman AH, Koob GF. Neuropharmacology. Psychoactive smoke. *Nature.* 1996 Feb 22;379(6567):677-8.
 - ¹¹ Costa-Mallen P, Costa LG, Smith-Weller T, Franklin GM, Swanson PD, Checkoway H. Genetic polymorphism of dopamine D2 receptors in Parkinson's disease and interactions with cigarette smoking and MAO-B intron 13 polymorphism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Oct;69(4):535-7.
 - ¹² Voigt LF, Weiss NS. Epidemiology of endometrial cancer. *Cancer Treat Res.* 1989;49:1-21.
 - ¹³ Shu XO, Brinton LA, Zheng W, Gao YT, Fan J, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of endometrial cancer in Shanghai, China. *International Journal of Cancer.* 1991 Aug 19;49(1):38-43.
 - ¹⁴ Terry PD, Miller AB, Rohan TE. A prospective cohort study of cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *British Journal of Cancer.* 2002 May 6;86(9):1430-5.
 - ¹⁵ Weiderpass E, Baron JA. Cigarette smoking, alcohol consumption, and endometrial cancer risk: a population-based study in Sweden. *Cancer Causes Control.* 2001 Apr;12(3):239-47.
 - ¹⁶ Smith EM, Sowers MF, Burns TL. Effects of smoking on the development of female reproductive cancers. *J Natl Cancer Inst.* 1984 Aug;73(2):371-6.
 - ¹⁷ Tansavatdi K, McClain B, Herrington DM. The effects of smoking on estradiol metabolism. *Minerva Ginecol.* 2004 Feb;56(1):105-14.
 - ¹⁸ Doll R. Diseases with Lower Risk in Smokers. Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health. Department of Health, The Stationary Office, United Kingdom (1998).
 - ¹⁹ Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Lancet Oncol.* 2002 Aug;3(8):470-80.
 - ²⁰ UK Department of Health *Report of the scientific committee on tobacco or health.* London: 1998, Her Majesty's Stationery Office.
 - ²¹ Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1989;34:1841-1854.
 - ²² Guslandi M, Tittobello A. Outcome of ulcerative colitis after treatment with transdermal nicotine. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:513-515.
 - ²³ Thomas GA, Rhodes J, Mani V, et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 1995;332:988-992.
 - ²⁴ Rudra T, Motley R, Rhodes J. Does smoking improve colitis? *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:61-63.
 - ²⁵ Franceschi S, Panza E, La Vecchia C, et al. Nonspecific inflammatory bowel disease and smoking. *Am J Epidemiol.* 1987; 125: 445-452.
 - ²⁶ Motley RJ, Rhodes J, Kay S, Morris TJ. Late presentation of ulcerative colitis in ex-smokers. *Int J Colorectal Dis.* 1988 Aug;3(3):171-5.
 - ²⁷ Boyko EJ, Koepsell TD, Perera DR, Inui TS. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers. *New England Journal of Medicine.* 1987 Mar 19;316(12):707-10.
 - ²⁸ Abraham N, Selby W, Lazarus R, Solomon M. Is smoking an indirect risk factor for the development of ulcerative colitis? An age- and sex-matched case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003 Feb;18(2):139-46.
 - ²⁹ Fraga XF, Vergara M, Medina C, et al. Effects of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Jul;9(7):683-7.
 - ³⁰ Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD, Keane EM, Inui TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1988 Nov;23(9):1147-52.
 - ³¹ Slyk MP, Frazee LA. Nicotine: does it have a role in the treatment of ulcerative colitis? *American Journal of Therapy.* 1997 Apr;4(4):141-8.
 - ³² Wu WK, Cho CH. The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Sci.* 2004 Apr;94(4):348-58.
 - ³³ Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine.* 1994 Mar 24;330(12):811-5.
 - ³⁴ Kennedy LD. Nicotine therapy for ulcerative colitis. *Ann Pharmacother.* 1996 Sep;30(9):1022-3.
 - ³⁵ Finnie IA, Campbell BJ, Taylor BA, et al. Stimulation of colonic mucin synthesis by corticosteroids and nicotine. *Clin Sci (Lond).* 1996;91:359-364.
 - ³⁶ Pullan RD. Colonic mucus, smoking and ulcerative colitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 1996 Mar;78(2):85-91.
 - ³⁷ Green JT, Richardson C, Marshall RW, et al. Nitric oxide mediates a therapeutic effect of nicotine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1429-1434.
 - ³⁸ Zijlstra FJ, Srivastava ED, Rhodes M, et al. Effect of nicotine on rectal mucus and mucosal eicosanoids. *Gut.* 1994;35:247-251.
 - ³⁹ Madretsma GS, Donze GJ, van Dijk AP, et al. Nicotine inhibits the in vitro production of interleukin 2 and tumour necrosis factor-alpha by human mononuclear cells. *Immunopharmacology.* 1996;35:47-51.
 - ⁴⁰ Richardson CE, Morgan JM, Jasani B et al. Effect of smoking and transdermal nicotine on colonic nicotinic acetylcholine receptors in ulcerative colitis. *QJM.* 2003;96:57-65.
 - ⁴¹ Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *International Journal of Dermatology.* 2000 May;39(5):358-60.
 - ⁴² Axell T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scandinavian Journal of Dental Research.* 1985 Jun;93(3):239-42.
 - ⁴³ Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 Oct;74(4):463-5.
 - ⁴⁴ Ussher M, West R, Steptoe A, McEwen A. Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. *Tob Control.* 2003 Mar;12(1):86-8.
 - ⁴⁵ Griesel AG, Germishuys PJ. Salivary immunoglobulin A levels of persons who have stopped smoking. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Feb;87(2):170-3.
 - ⁴⁶ Baron JA. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and spurious. *British Medical Bulletin.* 1996;52:58-73.
 - ⁴⁷ Bittoun R. Recurrent aphthous ulcers and nicotine. *Medical Journal of Australia.* 1991 Apr 1;154(7):471-2.
 - ⁴⁸ Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg.* 1997 Dec;16(4):278-83. Review.
 - ⁴⁹ Chasiotis-Tourikis E, Varvarigou A, Yarmenitis S, Vandonos N, Beratis NG. Maternal smoking during pregnancy improves the anatomy of the hip joint in the female neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2003 Jul;14(1):45-50.
 - ⁵⁰ Anderssen SH, Silberg IE, Soukup M, Andersen AE. [Congenital hip dysplasia in Ostfold 1990-96] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2000 Nov 30;120(29):3530-3. Norwegian.