

БИОСЪВМЕСТИМОСТ НА СТЪКЛЕНО-ЙОНОМЕРНИТЕ ЦИМЕНТИ В ДЕНТАЛНАТА МЕДИЦИНА

Мирослав Стойков, Марио Милков

Катедра „Дентално материалознание и пропедевтика на протетичната дентална медицина“, Факултет Дентална медицина, Медицински университет - Варна

BIOCOMPATIBILITY OF GLASS-IONOMER CEMENTS IN DENTISTRY

Miroslav Stoykov, Mario Milkov

Department of Dental Material Science and Propaedeutics of Prosthetic Dental Medicine, Faculty of Dental medicine, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Биосъвместимостта отчита способността на даден материал да предизвика определен биологичен отговор след прилагане в живия организъм. Понятието не дефинира само едно качество на материала, а отразява комплекс взаимодействия с биологичната среда, в която е поставен. С течение на времето дефиницията на понятието биосъвместимост постепенно се променя. Денталните цименти са основни клинични obturationни материали. Създадени за пръв път от Wilson и Kent през 1969 г., стъкло-йономерните (полиалкеноатни) цименти се превръщат в широко употребявано средство за употреба в медицината и денталната медицина.

Целта на настоящия обзор е да се обсъди биосъвместимостта на стъкло-йономерните цименти.

Научните бази данни – PubMed и SCOPUS, бяха използвани за откриване на подходящи проучвания на английски език по темата на настоящата статия със следните ключови думи – *biocompatibility, glass ionomer cements, dentistry*. Зададен беше времеви период 2000-2021 г. за отсяване на статиите с оглед да се проследи прогресът на биосъвместимостта на денталните цименти в новото хилядолетие. Освен цитираните научни бази данни и статии от типа клинични проучвания, обзорни статии, метаанализи, в написването на доклада беше включена информация и от български и чуждестранни учебници на английски език по тематиката. След прилагане на критериите за отсяване бяха изведени 61 резултата в SCOPUS и 215 в PubMed. От тях са подбрани статии, в които се описват оп-

ABSTRACT

Biocompatibility takes into account the ability of a material to elicit a specific biological response after administration to a living organism. The concept does not define only one quality of the material, but reflects a complex of interactions with the biological environment in which it is placed. Over time, the definition of biocompatibility has gradually changed. Dental cements are the main clinical obturating materials. First created by Wilson and Kent in 1969, glass ionomer (polyalkenoate) cements have become widely used in medicine and dentistry.

The purpose of this review is to discuss the biocompatibility of glass ionomer cements.

Scientific databases - PubMed and SCOPUS were used to find appropriate studies in English on the topic of this article, with the following keywords - *biocompatibility, glass ionomer cements, dentistry*. A time period of 2000-2021 was set to screen articles and track the progress of the biocompatibility of dental cements in the new millennium. In addition to the cited scientific databases and articles such as clinical trials, review articles, meta-analyzes, writing of the report included information from Bulgarian and foreign textbooks in English on the subject. After applying the screening criteria, 61 results were displayed in SCOPUS and 215 in PubMed. From them, selected articles that describe experimental productions with testing the properties of cements, incl. to living cells, were reviewed.

Science has found that by modifying the composition of the powder and the liquid of the cement, properties and biocompatibility can be affected. Modifications with the addition of nanoparticles hydroxylapatite and silica, carbon nanocompounds, zinc ions, cel-

итни постановки с тестване на качествата на циментите, вкл. и към живи клетки.

Науката е установила, че чрез модифициране на състава на праха и на течността на цимента могат да бъдат повлияни свойствата и биосъвместимостта на материала. Съобщавани са модификации с добавяне на наночастици хидроксилапатит и силиций, въглеродни наносъединения, цинкови йони, целулозни микрофибри и целулозни нанокристали, аморфен калиев фосфат, хлорхексидин, колаген тип 1, пептиди и др. Течността на цимента също е подобрявана, като това променя свойства ѝ.

В зададения времеви период 2000-2021 г. се забелязва интензивен напредък на науката за развиване и подобряване свойствата на вече синтезираните цименти. Работи се усилено върху изучаването на биосъвместимостта на материалите и качествата им да спомагат и за регенерация на тъканите. Видимо е и по-широкото използване на материалите и навлизането им в различни сфери на медицината и денталната медицина.

Ключови думи: биосъвместимост, стъклено-йономерни цименти, дентална медицина

УВОД

Биосъвместимостта отчита способността на даден материал да предизвика определен биологичен отговор след прилагане в живия организъм. Понятието не дефинира само едно качество на материала, а отразява комплекс взаимодействия с биологичната среда, в която е поставен. През 2008 г. Williams дефинира биосъвместимостта като: „свойството на биоматериал да осъществи определената му функция във връзка с назначена медицинска терапия, без да причинява проява на нежелани локални или системни реакции в реципиента на терапията, но спомагайки за осъществяването на най-подходящия клиничен или тъканен отговор в съответния случай“ (50,51).

С течение на времето дефиницията на понятието биосъвместимост постепенно се променя от това да съдържа словосъчетанието „липса на токсичност“, през „липса на цитотоксичност“, към „добра толерантност към тъканите“, „липса на генотоксичност“, „липса на мутагенност“, за да се стигне до „създаване на подходящи условия за възстановяване на тъканите“. Поставеният биоматериал трябва да индуцира подходящ

lulose microfiber and nanocrystals, amorphous calcium phosphate, chlorhexidine, collagen type 1 and peptides have been reported. Cement liquid has also been improved, which changes its properties.

In the given time period between 2000-2021 there is a rapid rise of development and improvement of the properties of already synthesized cements. Efforts are being made to study the biocompatibility of materials and their properties to help tissue regeneration. There is also a wider use of materials and their implementation into various fields of medicine and dentistry.

Keywords: biocompatibility, glass ionomer cements, dentistry

отговор от организма, а това означава – да липсва тромбообразуване, да няма бактериален растеж и да се осъществи процес на заздравяване. Важно е материалът да не предизвиква нежелана ответна реакция от организма, което може да завърши с усложнение или отхвърлянето му. Затова трябва строго да се оценява отговорът на тялото към поставения биоматериал (44,45).

Денталните цименти са основни клинични obturationни материали, със сравнително ниски механични, но добри медико-биологични качества. Според предназначението си се делят на такива за циментиране, за подложки и изолации, за възстановяване на дефекти, а според произхода на съставките си денталните цименти се подразделят на минерални, органично-минерални и органични. Ако се отчете видът реакция на втвърдяване, то познати са групи на цименти с киселинно-основна, с полимеризационна и с хибридна реакция на втвърдяване (1,5). Създадени за пръв път от Wilson и Kent през 1969 г. (27,52) и навлезли в практиката в Европа и САЩ през 1975-1977 г., стъклено-йономерните (полиалкеноатни) цименти се превръщат в широко употребявано средство за профилактика и лечение на зъбния кариес, поради лесната работа и отде-

лянето на флуор, както и за циментиране на неподвижни протезни (с метална инфраструктура и изцяло керамични) конструкции. Различават се традиционни (конвенционални) и модифицирани със смола стъкло-йономерни цименти (1,5).

Целта на настоящия обзор е да се обсъди биосъвместимостта на стъкло-йономерните цименти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Научните бази данни – PubMed и SCOPUS, бяха използвани за откриване на подходящи проучвания на английски език по темата на настоящата статия, със следните ключови думи – biocompatibility, glass ionomer cements, dentistry. Зададен беше времеви период 2000-2021 г. за отсяване на статиите с оглед да се проследи прогресът на биосъвместимостта на денталните цименти в новото хилядолетие. Освен цитираните научни бази данни и статии от типа клинични проучвания, обзорни статии, метаанализи, в написването на доклада беше включена информация и от български и чуждестранни учебници на английски език по тематиката. След прилагане на критериите за отсяване бяха изведени 61 резултата в SCOPUS и 215 в PubMed. От тях са подбрани статии, в които се описват опитни постановки с тестване на качествата на циментите, вкл. и към живи клетки.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Стъкло-йономерните цименти се използват в медицината (костни цименти, за замяна на оскуларни костици в средното ухо, при контакт метал-кост), денталната медицина (консервативно зъболечение, ендодонтия – клинични случаи със и без ендодонтска хирургия (14,17) лицево-челюстна хирургия (53) вече повече от 40 години. Положителни свойства са способност да прилепват към влажни структури, лесна употреба, депо за флуорни йони, които са с известно реминерализиращо твърдите зъбни тъкани действие, осъществяване на химична връзка със зъбните тъкани, вследствие на създаващите се хелатни връзки. Молекулите на органичните киселини в състава на тези цименти са относително големи и не се наблюдава просмукване в тубулите. Отрицателни качества са ограничено време за работа, влияние от влага и пресушаване и по-лошите механични свойства, които обаче могат да бъдат подобрени. Стъкло-йономерните цименти включват прах, състоящ се от финосмляно кал-

циево-алуминиево-флуорно-силикатно стъкло, и течност – разтвор на полиакрилова или кополимери – тартарова, малеинова, итаконова и др. Киселини, и се размесват най-често ръчно. Познати са и форми, които са предварително дозирани и се приготвят апаратно. Някои учени считат, че поради хидравличното налягане, което се създава при циментиране на протезни конструкции с размесен по-рядък цимент, възможното ниско количество зъбни тъкани до пулпата и повишената концентрация на флуорни йони в този цимент, постоперативната болка след циментиране да се дължи на тях. За да се избегнат всички възможни биологични последици за зъбните тъкани, трябва да има достатъчно запазени такива до пулпата, да се изчака време за регенериране на тъканите от травмата на препаратията, циментът да се размесва механично и да се спазват педантично съотношенията (което се отразява на механичните и реологичните качества), да се изолират добре тъканите при циментирането и след това, поради известната силна чувствителност на цимента при процеса на втвърдяване към излишна влажност и сухота на средата. (1)

Полиакриловата киселина поради способността си да се йонизира, да участва в неутрализиращи реакции и да контролира адхезията към твърдите зъбни тъкани е с важно значение за киселинно-основната реакция на втвърдяване на стъкло-йономерните цименти. Повишаване на моларната й маса, молекулното тегло, концентрацията повишават и механичните качества на размесения с нея цимент. Обаче реологичните качества се понижават. Тартаровата киселина като добавка към полиакриловата киселина подобрява течливостта. Изпускането на йони от размесения цимент се понижава с повишаване на моларната маса на полиакриловата киселина, молекулното й тегло и концентрацията (3,35).

В проучване на Vandarra и колеги от 2021 г. (8) авторите достигат до изводите, че преживяемостта на миши фибробластни клетки е по-голяма при контакт с традиционен стъкло-йономерен цимент в сравнение с модифициран със смола тип или композитен такъв. Тестваният стъкло-йономерен цимент не е показал качества като цитотоксичност или генотоксичност, за разлика от модифицирания със смола стъкло-йономерен или композитния цимент, които са цитотоксични спрямо използваните клетки, независимо от начина на полимеризация. Максималната степен на цитотоксичност била установена при контакт с композитния цимент, който показал и генотоксични качества.

В борбата с първичния и вторичния кариес добре познати с употребата си са стъкло-йономерните цименти и силанти на основата на тези цименти, заради способността си да отделят във високи дози и да се презареждат с флуор, който е известен с добрите си качества за защита на твърдите зъбни тъкани. Тези материали се препоръчват за употреба при деца с висок риск за развитие на кариес (2,10,11,54). Добавянето на хидроксилпатитни кристали към стъкло-йономерните цименти не се отразява на способността им да отделят и да се презареждат с флуорни йони (40).

В изследване на Gavić и съавтори (21) се тества генотоксичността спрямо ДНК, която оказват два стъкло-йономерни цимента и един компомерен върху експозирани букални епителни клетки при лечение на 60 деца, на които за първи път ще се поставят обтурации. След 90 дни резултатите показали, че двата типа цименти са безопасни за употреба в детска възраст, тъй като имат ясно изразена биосъвместимост, без генотоксични ефекти върху изследваните клетки.

Редица учени изследват промяната в свойствата и биосъвместимостта на стъкло-йономерните цименти при прибавяне на определени вещества (наночастици силиций, хидроксилпатит (ХА), биоактивни молекули, въглеродни нанотръбички и др.) към тях (28). Хидроксилпатитните и флуоропатитните микро- и нанобиокерамики и биостъкла (включително и синтетично синтезираните), които се добавят към конвенционалните стъкло-йономерни цименти, са обещаваща сфера на развитие на ресторативната дентална медицина поради добрите механични свойства, твърдостта, микроструктурата, силата на връзката с твърдите зъбни тъкани, реминерализационните качества, биосъвместимостта (7,9,18,29,31,34). Добавянето на въглеродни наносъединения към стъкло-йономерен цимент подобряват механичните качества и биоадаптивността – такива цименти се използват като възстановителни материали, за подложки и сийлъри (20). В обзорно проучване на Vidyashri и колеги (49), което цели да повиши познанието за предимствата и недостатъците относно употребата на нанопълнители в стъкло-йономерните цименти, са обобщени следните резултати:

- Прибавянето на наночастици може да повиши механичната устойчивост на цимента, като способността за отделяне на флуор също присъства. Да се има предвид обаче, че отделянето на флуор от модифициран със смола стъкло-йономерен цимент с наночастици е сравнимо с количеството

флуор, което се отделя от модифициран стъкло-йономерен цимент без наночастици, но и при двата типа количеството е по-малко в сравнение с отделящото се от конвенционален стъкло-йономерен цимент без наночастици.

- Модифицирания със смола и наночастици стъкло-йономерен цимент се свързва с емайла и цимента както конвенционалният стъкло-йономерен цимент, но силата на връзката е значително по-малка в сравнение с модифицирания със смола стъкло-йономерен цимент без наночастици.
- Течливостта на стъкло-йономерен цимент с наночастици е подобрена в сравнение с конвенционалния стъкло-йономерен цимент.

Salem и колеги (42) коментират факта, че конвенционалните стъкло-йономерни цименти са широко използвани материали в клиничната работа поради подходящите си свойства, но не бива да се забравя фактът, че са крехки. Те изследват значението на прибавянето на биоактивни молекули като колаген тип 1 и RGD-пептиди (Arg-Gly-Asp) за механичните качества. Резултатите показват, че прибавянето на тези молекули при приготвяне на цимента повишава механичните качества и биосъвместимостта на материала. Това е ново направление в денталната медицина и работата по него трябва да бъде задълбочена (4,15).

Прибавянето на оптимална доза наночастици от синтетичен аморфен калциев фосфат към модифицираните със смола стъкло-йономерни цименти повишава биосъвместимостта. До този извод са достигнали Karimi и съавтори в изследване от 2019 г. (26). Още повече, наблюдавана е повишена активност на ензима алкална фосфатаза и остеогенна диференциация на мезенхимни стволови клетки след контакт с модифициран със смола стъкло-йономерен цимент с нанопълнители от синтетичен аморфен калциев фосфат (5%-но съдържание). Авторите коментират, че тези материали са с обещаващи свойства за ресторативната и регенеративната дентална медицина заради оптималните механични свойства, продължителното отделяне на йони, ефективността за диференциацията на клетки и биоминерализацията.

Добавянето на определени концентрации хлорхексидин (до 10%) е обещаващ метод за създаване на антибактериален стъкло-йономерен цимент за клинична употреба. Концентрация от

18% хлорхексидин в стъклено-йонерния цимент показва токсични качества (30,43).

Замяната на Al_2O_3 с Fe_2O_3 в праха на стъклено-йонерни цименти в опит да се създадат нови типове цименти (и да се избегне доказаната невротоксичност и лоша костна минерализационна активност на алуминиевия катион) от групата показала добра биосъвместимост при *in vitro* проучвания (23,24). Въпреки качествата на алуминиевия йон като цяло той се счита за безопасен (37).

Правени са изследвания, в които се добавят цинкови катиони за повишаване на механичните качества на стъклено-йонерните цименти (13). Въпреки че тези качества се повишават, биосъвместимостта силно намалява над определени концентрации (400 μM) на цинковите катиони поради причинената остра цитотоксична реакция в *in vitro* изследвания.

Добавянето на целулозни микрофибри и целулозни нанокристали към стъклено-йонерните цименти с оглед повишаване на механичната устойчивост в изследвания върху мишки показва задоволителна биосъвместимост (33).

Нii и колеги (22) в публикувано през 2019 г. проучване изследват цитотоксичността върху пулпни стволови клетки и нарушаването на способността им за прилепване на конвенционалните стъклено-йонерни цименти при прибавяне на нано-хидроксилапатитни силициеви частици. Въпреки че резултатите от изследването нямат статистическа сигнификантност, авторите достигат до извода, че в концентрации до 200mg/ml и конвенционалните, и модифицираните с хидроксилапатитни наночастици цименти имат слаба до никаква цитотоксичност. Биосъвместимостта е сравнима с тази на конвенционалните стъклено-йонерни цименти. Наблюдавана е и ненарушена способност за прилепване на пулпни стволови клетки при контакт с циментите. Noorani и колеги (38) също провеждат изследване за изучаване на цитотоксичността на стъклено-йонерен цимент, модифициран със силициеви наночастици и потвърждават резултатите, че тези цименти имат добра биосъвместимост и са с обещаващо значение за широка клинична употреба.

Thomas и Gupta (48) изследват *in vitro* отговора на човешки периодонтални фибробласти към стъклено-йонерен цимент с добавени нано-хидроксилапатитни частици. Известно е, че физичните свойства са подобрени, но не е изучен биологичният отговор към така модифициран цимент. След анализ на резултатите от про-

учването авторите заключават, че модифицираният стъклено-йонерен цимент с нано-частици хидроксилапатит (ХА) е по-биосъвместим в сравнение с конвенционалния, най-вероятно заради по-високите процентни части на калциеви и фосфорни йони. Изследователите считат, че такъв цимент може да бъде добре употребяван при коренови възстановявания, където ще се провеждат процедури на мекотъкнна аугментация в пародонтологията и денталната имплантология. Адхезията на съединителната тъкан към такъв цимент е препоръчвана от авторите тема за по-нататъшни изследвания.

Направено е и проучване (16), което да оцени механизмите, по които добавеният хидроксилапатит към конвенционалния стъклено-йонерен цимент влияе върху механичните свойства и биоактивността. Известно е, че механичните качества се подобряват. В изследването на Chiu е сравнено поведението на цимента при добавянето на порьозни, сферични частици ХА и на кристали ХА. Така модифицираните цименти отделят по-високи концентрации флуорни и стронциеви йони в сравнение с конвенционалния стъклено-йонер, като се запазват механичните качества. Тази реакция се дължи на химични реакции между ХА и полиакриловата киселина. Установено било, че модифицираният стъклено-йонерен цимент с порьозни, сферични частици ХА отделя повече от споменатите йони в сравнение с този с цели кристали ХА. В друго изследване (7) също се доказват положителните свойства на ХА-частици, които действат като абсорбент и способстват за обмяната на йони при процесите на минерализация, с което повишават механичните и химичните свойства на модифицираните с такива частици стъклено-йонерни цименти.

Разработен е начин за оценка на биосъвместимостта на денталните материали посредством оксидативния стрес на гингивалната кревикуларна течност. Taso и колеги коментират тази методика в изследване от 2018 г. (47). Оценени са няколко материала – цинк-фостатен, цинк-поликарбонатен цимент, амалгама, композити, включително и стъклено-йонерен цимент. Той показал по-слаби антиоксидантни качества (показва про-оксидантни, поради факта, че флуорният йон, който се отдава от стъклено-йонерните цименти, реагира с металните катиони в ензими като каталаза, пероксидаза, супероксид дисмутаза и др.) в сравнение с останалите материали, а е известно, че материали с такива качества биха

забавили възпалителните процеси в пародонта, около зъби с кариозни лезии.

13 конвенционални стъкло-йонимерни цимента били изследвани в проучване на Marczuk-Kolada и колеги през 2017 г. (32) относно тяхната цитотоксичност върху човешки гингивални фибробласти. Резултатите показали, че въпреки принадлежността към една и съща група възстановителни материали – стъкло-йонимерни цименти, и макар че е известна ниската цитотоксичност, тя е с нееднакви стойности – някои от изследваните стъкло-йонимерни цименти все пак показали по-висока токсичност от другите. Заради това подобни токсични ефекти трябва да бъдат оценявани за всеки материал поотделно, нищо че е известна общата токсичност на дадена група материали.

В друго проучване (19) 5 стъкло-йонимерни цименти били изследвани за цитотоксичността им върху одонтобластни клетки. Модифицираните със смола показали най-голяма цитотоксичност в сравнение с конвенционалните, при които цитотоксичността била най-малка.

7 стъкло-йонимерни цимента били изследвани (25) за това какви цитотоксични ефекти биха имали върху стволови клетки от човешки временни зъби, за ефектите на спиране на процесите на митоза и способността за индуциране на хромозомни аберации. В сравнение с изследван композитен материал, стъкло-йонимерните цименти показали по-силни цитотоксични ефекти върху тези клетки, което обаче било в пряко съотношение с количествата отделяни флуорни, алуминиеви и стронциеви йони. От изследваните цименти само Fuji I показал минимална активност спрямо споменатите стволови клетки, не причинил спиране на митозите, не индуцирал хромозомни аберации, което било свързано с минимални нива на отделени флуорни, стронциеви и алуминиеви йони.

Известно е, че дългото излъчване на неполимеризирани мономери като TEGDMA, който е добавен в модифицираните със смола стъкло-йонимерни цименти, над определени дози има цитотоксични и системни ефекти (12). А модифицираните със смола стъкло-йонимерни цименти при поставяне в дълбоки кавитети (<0,3мм оставащ дентин) могат да причинят увреда на пулпата тъкан (46). Въпреки това като цяло тези цименти се считат за биосъвместими (41).

В обзор на Nicholson (36) се обсъждат биологичните ефекти на модифицираните със смола стъкло-йонимерни цименти и НЕМА – 2-хи-

дроксиетил метакрилат, който често се отделя от тях. Веществото е с познати увреждащи свойства – може да причини процеси на възпаление на пулпата до алергичен контактен дерматит и други имунологични състояния. Клиничните резултати показват като цяло добро поведение на тези цименти, особено за механичните им свойства. Въпреки това по биосъвместимост не могат да се сравняват с конвенционалните стъкло-йонимерни цименти.

Учените са установили положителните свойства на сравнително нов цимент, водно-базирана композиция, състояща се от калциев алуминат и компонентите на стъкло-йонимерен цимент, като размесването е с дестилирана вода. Реакцията на втвърдяване е киселинно-основна. Налице са биоактивни качества. Веднага след размесване, рН е 4, като след няколко часа достига до алкални стойности от 8, за разлика от други цименти с киселинно-основна реакция на втвърдяване и влиянието върху пулпата. Синтезират се апатитни кристали в контакт с фосфатни разтвори (напр. слюнка). Те се инкорпорират между циментираната конструкция и зъбните тъкани, като се запечатва процепа и се препятства микропросмукването и възможността за поява на кариес. Още повече материалът създава излишък от калциеви йони, което допълнително създава условия за успешна реминерализация на зъбните тъкани. Тези йони стимулират превръщането на преодонтобластните клетки в одонтобласти, което води до синтезирането на вторичен, репаративен дентин. Циментът притежава способност да излъчва и флуорни йони, сравнимо с конвенционалните стъкло-йонимерни цименти. Създават се устойчиви на бактериална киселинна атака апатитни кристали, препятства се основният механизъм за развитие на зъбен кариес. Не се съобщава за постоперативна чувствителност. Този цимент, заедно с поликарбоксилатните, са най-малко дразнещите цименти на пазара, с явно изразени положителни биоактивни качества (39).

ИЗВОДИ

В зададения времеви период 2000-2021 се забелязва интензивен напредък на науката за развиване и подобряване свойствата и качествата – механични, физични, химични, биологични, протоколи и леснота на работа, на вече синтезираните цименти. Работи се усилено върху изучаването на биосъвместимостта на материалите и качествата им да спомагат и за регенерация на тъканите, освен да липсват цитотоксичност, гено-

токсичност, проява на алергични и други имуно-логични реакции. Видимо е и по-широко използване на материалите и навлизането им в различни сфери на медицината и денталната медицина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кисов – Стоматологични цименти и техники за фиксиране на протезните конструкции, София, 2008, 216стр., ISBN 978-954-92300-1-7
2. Aarthi, J., Amudha, S., Vijayakumar, M., Asweni, M. Fluoride release and recharge of glass ionomer cements (2019) *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 10 (12), pp. 2306-2308. DOI: 10.37506/v10/i12/2019/ijphrd/192354
3. Alhalawani, A.M.F., Curran, D.J., Boyd, D., Towler, M.R. The role of poly(acrylic acid) in conventional glass polyalkenoate cements (2016) *Journal of Polymer Engineering*, 36 (3), pp. 221-237.
4. Ansari S, Moshaverinia M, Roohpour N, Chee WW, Schricker SR, Moshaverinia A. Properties of a proline-containing glass ionomer dental cement. *J Prosthet Dent*. 2013 Nov;110(5):408-13. doi: 10.1016/j.prosdent.2013.04.009. Epub 2013 Aug 30. PMID: 23998626.
5. Anusavice, K.J., Shen, C., Rawls, H.R., 2012. *Phillips' Science of Dental Materials*, 12th ed. Elsevier/Saunders, St. Louis, MO.
6. Arita, K., Lucas, M.E., Nishino, M. The effect of adding hydroxyapatite on the flexural strength of glass ionomer cement (2003) *Dental Materials Journal*, 22 (2), pp. 126-136. DOI: 10.4012/dmj.22.126
7. Arita, K., Yamamoto, A., Shinonaga, Y., Harada, K., Abe, Y., Nakagawa, K., Sugiyama, S. Hydroxyapatite particle characteristics influence the enhancement of the mechanical and chemical properties of conventional restorative glass ionomer cement (2011) *Dental Materials Journal*, 30 (5), pp. 672-683. DOI: 10.4012/dmj.2011-029
8. Bandarra, S., Neves, J., Paraíso, A., Mascarenhas, P., Ribeiro, A.C., Barahona, I. Biocompatibility of self-adhesive resin cement with fibroblast cells, (2021) *Journal of Prosthetic Dentistry*, DOI: 10.1016/j.prosdent.2021.01.002
9. Barandehfard, F., Kianpour Rad, M., Hosseinnia, A., Khoshroo, K., Tahriri, M., Jazayeri, H.E., Moharamzadeh, K., Tayebi, L. The addition of synthesized hydroxyapatite and fluorapatite nanoparticles to a glass-ionomer cement for dental restoration and its effects on mechanical properties (2016) *Ceramics International*, 42 (15), pp. 17866-17875. DOI: 10.1016/j.ceramint.2016.08.122
10. Bayrak S, Tunc ES, Aksoy A, Ertas E, Guvenc D, Ozer S. Fluoride release and recharge from different materials used as fissure sealants. *Eur J Dent*. 2010;4(3):245-250.
11. Berg, J.H., Croll, T.P. Glass ionomer restorative cement systems: an update (2015) *Pediatric dentistry*, 37 (2), pp. 116-124.
12. Bouillaguet, S. "Biological risks of resin-based materials to the dentin-pulp complex," *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, vol. 15, no. 1, pp. 47-60, 2004.
13. Brauer DS, Gentleman E, Farrar DF, Stevens MM, Hill RG. Benefits and drawbacks of zinc in glass ionomer bone cements. *Biomed Mater*. 2011 Aug;6(4):045007. doi: 10.1088/1748-6041/6/4/045007. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21680957.
14. Camilleri, J. Glass-ionomers in contemporary endodontics (2016) *Glass-Ionomers in Dentistry*, pp. 97-112. DOI: 10.1007/978-3-319-22626-2_5
15. Chang HJ, Wu CM, Chang YC, Fanchiang JC, Shieh DB, Wong TY. Collagen enhances compatibility and strength of glass ionomers. *J Dent Res*. 2009 May;88(5):449-54. doi: 10.1177/0022034509337478. PMID: 19493889.
16. Chiu, S.-Y., Shinonaga, Y., Abe, Y., Harada, K., Arita, K. Influence of porous spherical-shaped hydroxyapatite on mechanical strength and bioactive function of conventional glass ionomer cement (2017) *Materials*, 10 (1), art. no. 27, DOI: 10.3390/ma10010027
17. De Bruyne, M.A.A., De Moor, R.J.G. The use of glass ionomer cements in both conventional and surgical endodontics (2004) *International Endodontic Journal*, 37 (2), pp. 91-104. DOI: 10.1111/j.0143-2885.2004.00769.x
18. De Caluwé, T., Vercruyse, C.W.J., Declercq, H.A., Schaubroeck, D., Verbeeck, R.M.H., Martens, L.C. Bioactivity and biocompatibility of two fluoride containing bioactive glasses for dental applications (2016) *Dental Materials*, 32 (11), pp. 1414-1428. DOI: 10.1016/j.dental.2016.09.014
19. De Souza Costa, C.A., Hebling, J., Garcia-Godoy, F., Hanks, C.T. In vitro cytotoxicity of five glass-ionomer cements (2003) *Biomaterials*, 24 (21), pp. 3853-3858. DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00253-9
20. Foroughi, M.R., Khoroushi, M., Nazem, R., Akbarian Tefaghi, E. The effect of carbon nanotubes/bioglass nanocomposite on mechanical and bioactivity properties of glass ionomer cement (2016) *Scientia Iranica*, 23 (6), pp. 3123-3134. DOI: 10.24200/sci.2016.4017
21. Gavić, L., Goršeta, K., Glavina, D., Željezić, D., Galić, N., Tadin, A. In vivo assessment of genotoxicity in buccal cells of children undergoing tooth restoration (2019) *Central European Journal of Public Health*, 27 (4), pp. 312-319. DOI: 10.21101/cejph.a5216
22. Hii, S., Luddin, N., Kannan, T., Ab Rahman, I., Nik Abdul Ghani, N.R. The biological evaluation of conventional and nano-hydroxyapatite-silica glass ionomer cement on dental pulp stem cells: A comparative study (2019) *Contemporary Clinical*

- Dentistry, 10 (2), pp. 324-332. DOI: 10.4103/ccd.ccd_581_18
23. Hurrell-Gillingham, K., Reaney, I.M., Brook, I., Hatton, P.V. Novel Fe₂O₃-containing glass ionomer cements: Glass characterisation (2005) *Key Engineering Materials*, 284-286, pp. 799-802. DOI: 10.4028/0-87849-961-x.799
 24. Hurrell-Gillingham, K., Reaney, I.M., Brook, I., Hatton, P.V. In vitro biocompatibility of a novel Fe₂O₃ based glass ionomer cement (2006) *Journal of Dentistry*, 34 (8), pp. 533-538. DOI: 10.1016/j.jdent.2005.07.011
 25. Kanjevac, T.V., Milovanović, M.Z., Milošević-Djordjević, O., Tešić, Ž., Ivanović, M., Lukić, A. Cytotoxicity of glass ionomer cement on human exfoliated deciduous teeth stem cells correlates with released fluoride, strontium and aluminum ion concentrations (2015) *Archives of Biological Sciences*, 67 (2), pp. 619-630. DOI: 10.2298/ABS141021022K
 26. Karimi, M., Hesarakhi, S., Alizadeh, M., Kazemzadeh, A. Effect of synthetic amorphous calcium phosphate nanoparticles on the physicochemical and biological properties of resin-modified glass ionomer cements (2019) *Materials Science and Engineering C*, 98, pp. 227-240. DOI: 10.1016/j.msec.2018.12.129
 27. Kent B, Wilson A. *Br. Dent. J.* 1973, 135, 322–326
 28. Khan, A.S., Khan, R.S., Khan, M., Rehman, I.U. Incorporation of nanoparticles in glass ionomer cements: Clinical applications, properties, and future perspectives (2019) *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry*, pp. 113-138. DOI: 10.1016/B978-0-12-815886-9.00005-X
 29. Krishnan, V., Lakshmi, T. Bioglass: A novel biocompatible innovation (2013) *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 4 (2), pp. 78-83. DOI: 10.4103/2231-4040.111523
 30. Lacerda-Santos, R., Sampaio, G.A.M., de Moura, M.F.L., de Carvalho, F.G., dos Santos, A., Pithon, M.M., Alves, P.M. Effect of different concentrations of chlorhexidine in glass-ionomer cements on in vivo biocompatibility (2016) *Journal of Adhesive Dentistry*, 18 (4), pp. 325-330. DOI: 10.3290/j.jad.a36512
 31. Lee JJ, Lee YK, Choi BJ, Lee JH, Choi HJ, Son HK, Hwang JW, Kim SO. Physical properties of resin-reinforced glass ionomer cement modified with micro and nano-hydroxyapatite. *J Nanosci Nanotechnol.* 2010 Aug;10(8):5270-6. doi: 10.1166/jnn.2010.2422. PMID: 21125881.
 32. Marczuk-Kolada, G., Łuczaj-Cepowicz, E., Pawińska, M., Hołownia, A. Evaluation of the cytotoxicity of selected conventional glass ionomer cements on human gingival fibroblasts (2017) *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26 (7), pp. 1041-1045. DOI: 10.17219/acem/64944
 33. Menezes-Silva R, Pereira FV, Santos MH, Soares JA, Soares SMCS, Miranda JL. Biocompatibility of a New Dental Glass Ionomer Cement with Cellulose Microfibers and Cellulose Nanocrystals. *Braz Dent J.* 2017 Mar-Apr;28(2):172-178. Portuguese. doi: 10.1590/0103-6440201701059. PMID: 28492746.
 34. Moshaverinia, A., Ansari, S., Moshaverinia, M., Roohpour, N., Darr, J.A., Rehman, I. Effects of incorporation of hydroxyapatite and fluoroapatite nanobioceramics into conventional glass ionomer cements (GIC) (2008) *Acta Biomaterialia*, 4 (2), pp. 432-440. DOI: 10.1016/j.actbio.2007.07.011
 35. Moshaverinia, A., Roohpour, N., Chee, W.W.L., Schricker, S.R. A review of polyelectrolyte modifications in conventional glass-ionomer dental cements (2012) *Journal of Materials Chemistry*, 22 (7), pp. 2824-2833., DOI: 10.1039/c2jm14880c
 36. Nicholson, J.W., Czarnecka, B. The biocompatibility of resin-modified glass-ionomer cements for dentistry (2008) *Dental Materials*, 24 (12), pp. 1702-1708. DOI: 10.1016/j.dental.2008.04.005
 37. Nicholson JW, Czarnecka B. Review paper: Role of aluminum in glass-ionomer dental cements and its biological effects. *J Biomater Appl.* 2009 Nov;24(4):293-308. doi: 10.1177/0885328209344441. Epub 2009 Sep 8. PMID: 19737809.
 38. Noorani, T.Y., Luddin, N., Ab. Rahman, I., Masudi, S.M. In vitro cytotoxicity evaluation of novel nano-hydroxyapatite-silica incorporated glass ionomer cement (2017) *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11 (4), pp. ZC105-ZC109. DOI: 10.7860/JCDR/2017/24753.9739
 39. Pameijer, C. (2017) 'Biocompatibility of luting cements for dental applications', in Shelton, R. (Ed.) *Biocompatibility of Dental Biomaterials*. Elsevier, pp. 77-94.
 40. Panigrahi, A., Sudeep, S., Sharma, S., Mohanty, S. Comparative evaluation of fluoride recharge ability of conventional and hydroxyapatite modified glass ionomer cement with daily low fluoride exposure-an invitro study (2016) *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10 (2), pp. ZC53-ZC55., DOI: 10.7860/JCDR/2016/17685.7236
 41. Ribeiro APD, Sacono NT, Soares DG, Bordini EAF, de Souza Costa CA, Hebling J. Human pulp response to conventional and resin-modified glass ionomer cements applied in very deep cavities. *Clin Oral Investig.* 2020 May;24(5):1739-1748. doi: 10.1007/s00784-019-03035-3. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31372829.
 42. Salem, A.M., Qutieshat, A.S. Effects of bioactive additions on the physical properties of glass polyalkenoate cement (2019) *Journal of Osseointegration*, 11 (3), pp. 497-503. DOI: 10.23805/JO.2019.11.03.05

43. Sampaio GM, de Meneses IH, de Carvalho FG, Carlo HL, Münchow EA, Barbosa TS, Pithon MM, Alves PM, Lacerda-Santos R. Antimicrobial, mechanical and biocompatibility analysis of chlorhexidine digluconate-modified cements. *J Clin Exp Dent*. 2020 Feb 1;12(2):e178-e186. doi: 10.4317/jced.56308. PMID: 32071700; PMCID: PMC7018482.
44. Shelton, R., 2017. *Biocompatibility of Dental Biomaterials*. Elsevier
45. Perrotti, V., Piatelli, A., Quaranta, A., Gomez-Moreno, G., Iezzi, G., (2017) 'Biocompatibility of dental biomaterials', in Shelton, R. (Ed.) *Biocompatibility of Dental Biomaterials*. Elsevier, pp. 1-7.
46. Soares, D.G., Basso, F.G., Scheffel, D.L.S., Giro, E.M.A., De Souza Costa, C.A., Hebling, J. Biocompatibility of a restorative resin-modified glass ionomer cement applied in very deep cavities prepared in human teeth (2016) *General Dentistry*, 64 (4), pp. 33-40.
47. Taso, E., Stefanovic, V., Stevanovic, I., Vojvodic, D., Topic, A., Petkovic-Curcin, A., Obradovic-Djuricic, K., Markovic, A., Djukic, M., Vujanovic, D. Influence of dental restorations on oxidative stress in gingival crevicular fluid (2018) *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, art. no. 1823189, DOI: 10.1155/2018/1823189
48. Thomas, B., Gupta, K. In vitro biocompatibility of hydroxyapatite-added GIC: An SEM study using human periodontal ligament fibroblasts(2017) *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 29 (6), pp. 435-441. DOI: 10.1111/jerd.12317
49. Vidyashri, S., Anjaneyulu, K., Somasundaram, J. Nano glass ionomer cement and its properties, (2020) *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12, pp. 217-224. DOI: 10.31838/ijpr/2020.SP1.034
50. Williams D. *Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials*, Chester, England, 3–5 March 1986. Elsevier: New York, 1987.
51. Williams D. *Biomaterials* 2008, 29, 2941–2953.
52. Wilson A, Kent B. *J. Dent. Res.* 1970, 49, 7–13.
53. Yorgancilar, E., Firat, U., Gun, R., Bakir, S., Dasdag, S., Akkus, Z., Gokalp, O., Topcu, I. Histopathologic effects of glass ionomer bone cements application to maxillofacial area: An experimental study in rabbits (2012) *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 26 (1), pp. 2777-2780. DOI: 10.5504/bbeq.2011.0150
54. Yi J, Weir MD, Melo MAS, Li T, Lynch CD, Oates TW, Dai Q, Zhao Z, Xu HHK. Novel rechargeable nano-CaF₂ orthodontic cement with high levels of long-term fluoride release. *J Dent*. 2019 Nov;90:103214. doi: 10.1016/j.jdent.2019.103214. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31629031.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Мирослав Стойков Стойков
Катедра „Дентално материалознание и
пропедевтика на протетичната дентална
медицина“
Факултет Дентална медицина
Медицински университет–Варна
бул. „Цар Освободител“ 84
Варна, 9000
e-mail: miroslavstojkov93@abv.bg