

## НОВАЯ ПОЛИМЕРНАЯ РЕНТГЕНКОНТРАСТНАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ КОРРОЗИОННЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Э.С. КАФАРОВ\*, А.В. ДМИТРИЕВ\*\*, О.К. ЗЕНИН\*\*\*, А.З. ВЕЗИРХАНОВ\*, И.У. ВАГАБОВ\*,  
И.С. МИЛТЫХ\*\*\*

\*ФГБОУ ВО "Чеченский государственный университет",

ул. Шерипова, д. 32, г. Грозный, 364093, Россия, e-mail: mail@chesu.ru

\*\*Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В. К. Гусака,

пр. Ленинский, д. 47, г. Донецк, 283045, ДНР, e-mail: iurs@zdravdnr.ru

\*\*\*ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, ул. Красная, д. 40, г. Пенза, 440026, Россия,  
e-mail: cnit@pnzgu.ru

**Аннотация. Введение.** Существующие на сегодняшний день композиции для изготовления коррозионных препаратов имеют ряд существенных недостатков, например, использование токсичных, легковоспламеняющихся и летучих веществ, прекурсоров, требует быстрых и согласованных действий и др. **Цель исследования** – представить новую, современную, безопасную и недорогую полимерную рентгеноконтрастную композицию для изготовления коррозионных анатомических препаратов. **Материалы и методы исследования.** Ингредиентами представленной композиции для изготовления рентгеноконтрастных коррозионных препаратов, является порошковое средство «Протакрил М», жидкое средство «Протакрил М», рентгеноконтрастный агент сульфат бария и универсальный краситель. Ингредиенты представленной полимерной рентгеноконтрастной композиции для изготовления коррозионных анатомических препаратов, смешивают непосредственно перед использованием. **Результаты и их обсуждение.** Представленная полимерная рентгеноконтрастная композиция для изготовления коррозионных анатомических препаратов, содержит полимер, жидкий компонент, рентгеноконтрастное средство, краситель, которая отличается тем, что в качестве полимера используют порошкообразное средство «Протакрил М», в качестве жидкого компонента – жидкое средство «Протакрил М», в качестве рентгеноконтрастного средства – сульфат бария, в качестве красителя – универсальный краситель, при следующем соотношении ингредиентов в мас. %: порошковое средство «Протакрил М» 30-50; жидкое средство «Протакрил М» 10-30; сульфат бария 10-30; универсальный краситель 10-30. **Заключение.** Представленная полимерная рентгеноконтрастная композиция для изготовления коррозионных анатомических препаратов эффективна, экономична, технологична, безопасная, доступная и стабильная. Заявленная рецептура позволяет изготавливать рентгеноконтрастные коррозионные препараты внутренних органов и их частей человека и животных в норме и при патологии.

**Ключевые слова:** анатомические препараты, коррозионная препаративка, рентгеноконтрастная полимерная композиция.

## NEW X-RAY CONTRAST POLYMER COMPOSITION FOR MAKING ANATOMICAL CORROSION PREPARATIONS

E.S. KAFAROV\*, A.V. DMITRIEV\*\*, O.K. ZENIN\*\*\*, A.Z. VEZIRVANOV\*, I.U. VAGABOV\*,  
I.S. MILTYKH\*\*\*

\*Chechen State University, Sheripov Str., 32, Grozny, 364093, Russia, e-mail: mail@chesu.ru

\*\*V.K.Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery,

Leninskiy Ave., 47, Donetsk, 283045, DNR, e-mail: iurs@zdravdnr.ru

\*\*\*Penza State University, Krasnaya Str., 40, Penza, 440026, Russia, e-mail: cnit@pnzgu.ru

**Abstract. Introduction.** Compositions that exist today for the manufacture of corrosive preparations have a number of significant drawbacks, for example, the use of toxic, flammable and volatile substances, precursors, requires quick and concerted action, etc. **The research purpose** is to propose a new, modern, safe and inexpensive polymer X-ray contrast composition for the manufacture of corrosive anatomical preparations. **Materials and research methods.** The ingredients of the proposed composition for the manufacture of radiopaque corrosion preparations are powder Protacryl M, liquid Protacryl M, radiopaque agent barium sulfate and universal dye. The ingredients of the presented polymer radiopaque composition for the manufacture of corrosive anatomical preparations are mixed immediately before use. **Results and its discussion.** The presented polymer radiopaque composition for the manufacture of corrosive anatomical preparations contains a polymer, a liquid component, a radiopaque agent, a dye, which differs in that a powdery agent "Protacryl M" is used as a polymer, a liquid agent "Protacryl M" is used as a liquid component, in as a radiopaque agent - barium sulfate, as a dye - a universal dye, with the following ratio of ingredients in wt. %: powder agent "Protacryl M" 30-50;

liquid agent "Protakryl M" 10-30; barium sulfate 10-30; universal dye 10-30. **Conclusions.** The presented polymer radiopaque composition for the manufacture of corrosive anatomical preparations is effective, economical, technological, safe, affordable and stable. The claimed formulation allows the production of X-ray contrast corrosive preparations of internal organs and their parts of humans and animals in health and disease.

**Keywords:** anatomical specimens, corrosive preparation, x-ray polymer composition.

**Введение.** Коррозионные анатомические препараты внутренних органов человека и животных широко используются как в качестве учебно-методических пособий, так и для решения исследовательских задач. Данные препараты являются трехмерными моделями, дают наглядное представление о внутриорганным разветвлении кровеносных и лимфатических сосудов, бронхиального дерева, полостей полых органов и др. Это делает возможным морфологическое изучение структур органов и тканей с помощью макроскопического анализа, рентгеноскопии и светооптической микроскопии. При этом, добавление цвета и, последующая, цветовая дифференциация структур соответствующей окраской позволяет на одном препарате выявить и продемонстрировать ход и разветвления как артериальных, так и венозных сосудов, а также других полых систем, таких как желче- и мочевыводящих путей, трахеи, бронхов и органов пищеварения [3]. Известная полимерная рентгеноконтрастная композиция для изготовления коррозионных анатомических препаратов сосудов [7], которая включает рентгеноконтрастное вещество – свинцовые белила, растворитель (эфир) и наполнитель – ацетон марки ОХЧ, в следующем соотношении компонентов, мас. %: свинцовые белила 10-40; эфир 10-30; ацетон марки ОХЧ остальное. Недостатками известной композиции является использование токсичных, легковоспламеняющихся и летучих веществ, таких как эфир и ацетон, требующих специального оборудования (вытяжной шкаф и т.д.). К тому же ацетон является прекурсором, что требует специального разрешения на его использование.

Известна также полимерная рентгеноконтрастная композиция для изготовления коррозионных анатомических препаратов в виде срезов анатомических структур [8], содержащая сурик свинцовый (рентгеноконтрастное вещество), парафин и анилиновые красители в следующем соотношении компонентов, в мас. %: сурик свинцовый 1-20; парафин 75-94; краситель анилиновый 5. Применение известной композиции требует быстрых и согласованных действий при заполнении органа ввиду того, что парафин, который используется в качестве основы смеси для заполнения сосудов, имеет температуру плавления 40-60°C и совершенно непригоден для дальнейшего изготовления гистологических срезов, так как в процессе изготовления препаратов происходит их депарафинизация.

Известна полимерная рентгеноконтрастная композиция для изготовления коррозионных анатомических препаратов [5], имеющий длительный срок годности готовой смеси для заполнения, пригодность инъецированного препарата для дальнейшего гистологического исследования и содержит сурик свинцовый, силиконовый каучук технический и скипидар очищенный в следующем соотношении компонентов, в мас. %: сурик свинцовый 1-20; силиконовый каучук технический 64-79; скипидар очищенный 10-26. Недостатками известной композиции является токсичность применяемого свинцового сурика.

Известна полимерная рентгеноконтрастная композиция для изготовления коррозионных анатомических препаратов, ближайшая по составу и действию к предлагаемому средству [6]. В состав известной композиции для изготовления анатомических препаратов входят такие ингредиенты: герметик силиконовый белый, растворитель – диэтиловый эфир, рентгеноконтрастное вещество – углекислый свинец, а также краситель в следующем соотношении компонентов, в об. %: герметик силиконовый белый 50-45; диэтиловый эфир 35-40; углекислый свинец 10-5; краситель 5-10. Недостатками известной композиции является: наличие в ее составе токсического ингредиента; углекислого свинца, требует особых условий для его хранения и применения, поскольку соединения свинца относятся к первому классу опасности; недостаточная технологичность – известная композиция сжимается (силиконовый герметик полимеризуется) в течение 48 часов; пожароопасность растворителя – диэтилового эфира (температура вспышки составляет ниже 23°C).

Вышесказанное определило **цель исследования** – представить новую, современную, безопасную и недорогую полимерную рентгеноконтрастную композицию для изготовления коррозионных анатомических препаратов.

**Материалы и методы исследования.** Поставленная задача решается тем, что в состав известной полимерной рентгеноконтрастной композиции для изготовления коррозионных анатомических препаратов, содержит: полимер, жидкий компонент, рентгеноконтрастное вещество, краситель. В качестве полимера используют порошковое средство «Протакрил М», в качестве жидкого компонента – жидкое средство «Протакрил М», в качестве рентгеноконтрастного вещества – сульфат бария, в качестве красителя – универсальный краситель, в соотношении ингредиентов в мас. %: порошковое средство «Протакрил М» 30-50; жидкое средство «Протакрил М» 10-30; сульфат бария 10-30; универсальный краситель 10-30 [4].

**Результаты и их обсуждение.** В основу полезной модели поставлена задача, путем введения в рецептуру полимерной рентгеноконтрастной композиции для изготовления коррозионных

анатомических препаратов новых ингредиентов и изменения их количественного соотношения обеспечить не токсичность, технологичность и пожарную безопасность средства.

Состав известной полимерной рентгеноконтрастной композиции для изготовления коррозионных анатомических препаратов содержит токсичный ингредиент – углекислый свинец, требует особых условий для его хранения и применения, поскольку соединения свинца относятся к первому классу опасности. Концентрация углекислого свинца в воздухе в 271-795 мг/м<sup>3</sup> вызывает смерть [1] Существенным недостатком известной композиции является пожароопасность. Диэтиловый эфир в ее составе – легковоспламеняющееся вещество, температура вспышки составляет ниже 23°C. А с воздухом эфир образует взрывоопасные смеси [2]. Известная композиция недостаточно технологична, поскольку имеет достаточно долгий срок отверждения – 48 часов. Кроме того, работу с диэтиловым эфиром надо выполнять под технологической местной вытяжкой, в защитных очках и перчатках, с соблюдением температурного режима.

Чтобы избежать недостатков известной композиции-прототипа, состав представленной композиции, изменен и качественно, и количественно. В нем заменен силиконовый герметик на полиакрилатное средство, полимеризуется в два раза быстрее, свинецсодержащий рентгеноконтрастный ингредиент заменен на безопасный – сульфат бария, который разрешено принимать внутрь. В композиции, которая представлена, отсутствуют какие-либо горючие и опасные вещества.

Ингредиентами представленной композиции для изготовления рентгеноконтрастных коррозионных препаратов, является порошковое средство «Протакрил М», жидкое средство «Протакрил М», рентгеноконтрастный агент сульфат бария и универсальный краситель.

В качестве основного компонента в состав композиции входит порошок «Протакрил М» (производитель АО «Стома», Харків, Україна), который является смесью мелкодисперсного полиметилметакрилата - 96,5%, перекиси бензоила – 1,5% и дисульфанамина - 2% (активатора). Его общая доля в готовой смеси составляет 30-50 мас.%.

Второй компонент – жидкость «Протакрил М» (производитель АО «Стома», Харьков, Украина), который состоит из метилметакрилата и 0,1-0,2% диметилпаратолуидину в качестве активатора. Его общая доля в готовой смеси составляет 10-30 мас.%.

Третьим компонентом является сульфат бария (производства, например, Китая), который используется для придания рентгеноконтрастных свойств коррозионному препарату. Сульфат бария широко используется в медицине как рентгеноконтрастное средство, безопасный для употребления внутрь, нерастворимый в кислотах, щелочах и органических растворителях. Его общая доля в готовой смеси составляет 10-30 мас.%.

Четвертый компонент – универсальный краситель (например, универсальный краситель марки «Arteko», РФ). Он позволяет окрасить полученный коррозионный препарат, в соответствии со структурой, которую нужно визуализировать: например, артерии в красный цвет, вены в синий цвет, желчный проток - в желтый и т. п. Его применение обусловлено невысокой ценой, широкой доступностью и отличной окраской смеси независимо от выбранного цвета. Его общая доля в готовой смеси составляет 30-50 мас.%.

При содержания в композиции порошкового средства «Протакрил М» более 50 мас.%, жидкого средства «Протакрил М» более 30 мас.%, сульфата бария более 30 мас.%, универсального красителя более 30 мас.% Полученные изображения имеют слишком высокую контрастность, что мешает визуализации некоторых деталей. Кроме того, смесь приобретает вязкую консистенцию, что затрудняет инъекционное введение полостей органов и сосудов. При содержания в композиции порошкового средства «Протакрил М» менее 30 мас.%, жидкого средства «Протакрил М» менее 10 мас.%, сульфата бария менее 10 мас.%, универсального красителя менее 10 мас.% Контрастность изображения снижается до предельных значений, контуры исследуемого объекта, трудно различить; внешний контур объекта сливается с биологическими тканями окружающих, и детали становятся незаметными. Такой состав можно использовать только для инъекционного введения больших полостей, где благодаря большому объему еще удастся достичь контрастности. При содержания в композиции порошкового средства «Протакрил М» 40 мас.%, жидкого средства «Протакрил М» 20 мас.%, сульфата бария 20 мас.%, универсального красителя 20 мас.% получают оптимальную массу, которая удобна для заполнения любых полых анатомических структур, даже сосудов малого диаметра. Она обеспечивает удобное время затвердевания, что позволяет визуализировать сосуды малого калибра, а также четкое и контрастное изображение. Такое соотношение дает яркое и равномерное окрашивание препарата.

Ингредиенты представленной полимерной рентгеноконтрастной композиции для изготовления коррозионных анатомических препаратов, смешивают непосредственно перед использованием. Изготовление коррозионного препарата осуществляют следующим способом. В емкость насыпают 30-50 мг порошкового средства «Протакрил М» и 10-30 мг бария сульфата ( $BaSO_4$ ), тщательно и равномерно перемешивают. Затем добавляют 10-30 мг жидкого средства «Протакрил М» и 10-30 мг универсального красителя (цвет красителя выбирают в зависимости от визуализируемых структур). Раствор размешивают стальным шпателем до однородной консистенции и равномерного окрашивания. Полученный состав нагнетают с помощью шприца и канюли в полость исследуемого органа до тех пор, пока не будет ощущаться сопротивление дальнейшему нагнетанию или достигнуто заданное значение давления (например, 100 мм.рт.ст. для артериального русла). Препарат нагревают до 34-40°C в течение

30-40 минут, помещая его в сосуд заполненный физраствором, после чего постепенно остужают до комнатной температуры и оставляют до полной полимеризации на 24 часа. Для растворения биологических тканей препарат кладут в 40%-ный *раствор гидроксида натрия (NaOH)* и инкубируют при температуре 34-40°C до полного расплавления мягких тканей (например, в течение 24 часов). Полученный препарат промывают проточной водопроводной водой и высушивают.

Приводим конкретный пример приготовления и применения полимерной рентгеноконтрастной композиции для изготовления коррозионных анатомических препаратов. С помощью представленной полимерной рентгеноконтрастной композиции изготавливают препарат артериального русла почки человека (рис.).

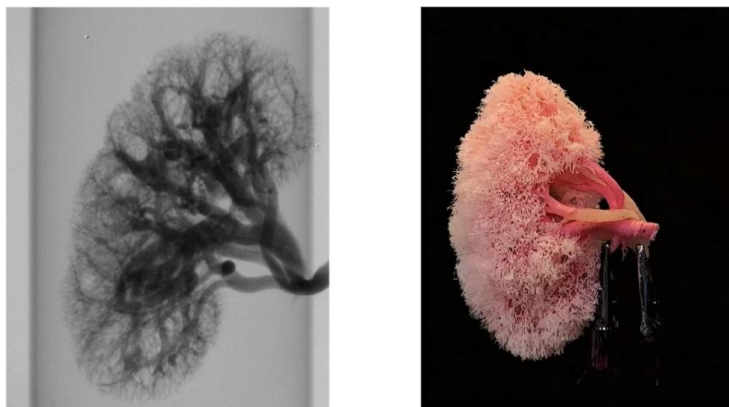


Рис. Внутриорганный артериальный русло почки: а) рентгенограмма б) коррозионный препарат

Полученную на аутопсии почку предварительно отделяют от жировой капсулы. Затем в почечную артерию вводят канюлю. С помощью раствора 0,9% *хлорида натрия (NaCl)* через канюлю тщательно промывают артериальное русло от оставшихся сгустков крови до чистой воды. Почку с предварительно промытым артериальным руслом помещают в емкость, заполненную физиологическим раствором. Готовят заявленную композицию. Для этого в емкость насыпают 40 мг порошкового средства «Протакрил М» и 20 мг *бария сульфата (BaSO<sub>4</sub>)*, тщательно и равномерно смешивают стальным шпателем. Затем добавляют 20 мг жидкого средства «Протакрил М» и 20 мг универсального красителя красного цвета. Раствор размешивают стальным шпателем до однородной консистенции и равномерной окраски. Полученную смесь нагнетают шприцем в артериальное русло под постоянным давлением 100 мм.рт.ст. до полного заполнения, о чем свидетельствует повышение давления выше 100 мм.рт.ст. Канюлю закупоривают, а почку, вместе с сосудом в который ее поместили ранее, инкубируют при 34-40°C в термостате в течение 30-40 минут, затем постепенно остужают до комнатной температуры и оставляют на 1 сутки. После чего раствор, в котором находится препарат, меняют на 40%-ный *раствор гидроксида натрия (NaOH)* и инкубируют при температуре 34-40°C до полного расплавления мягких тканей. Как правило, в течение 24 часов. Полученный препарат – слепок артериального русла – промывают под проточной водопроводной водой и высушивают, аккуратно промокнув фильтровальной бумагой или при помощи фена.

**Заключение.** Таким образом, заявленная полимерная рентгеноконтрастная композиция для изготовления коррозионных анатомических препаратов эффективна, экономична, технологична, безопасная, доступная и стабильная. Заявленная рецептура позволяет изготавливать рентгеноконтрастные коррозионные препараты внутренних органов и их частей человека и животных в норме и при патологии. Представленная композиция доступна для практического применения на морфологических кафедрах. Апробация в условиях кафедры «Анатомия человека» медицинских институтов, Чеченского Государственного Университета и Пензенского Государственного Университетов подтвердила ее эффективность и надежность.

#### **Финансирование исследования и конфликт интересов**

Проект реализуется при поддержке гранта РФФИ 18-29-09118 мк, Фонда содействия развитию институтов гражданского общества в ПФО  
Конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют

#### **Литература**

1. Вредные вещества в промышленности. Справочник. Издание 7-ое. Том 3 / Под ред. Лазарева Н.В. и Гадаскиной И.Д. Л.: «Химия», 1977, 454 с.
2. Диэтиловый эфир ICSC: 0355 // Институт промышленной безопасности, охраны труда и социального партнерства [сайт]. URL: <http://www.safework.ru/content/cards/RUS0355.htm> (дата обращения: 26.03.2021).

3. Особенности изготовления коррозионных анатомических препаратов внутренних органов лабораторных животных / Шедько В.В. [и др.] // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2016. № 4(32). С. 9–15

4. Пат. на корисну модель № 145561, Україна, МПК А01N1/02. Полімерна рентгеноконтрастна композиція для виготовлення корозійних анатомічних препаратів / Кафаров Е.С., Дмитрієв А.В., Зенін О.К. та ін.; заявитель и патентообладатель Кафаров Е.С., Дмитрієв А.В., Зенін О.К. [та ін.] № u202003471; заявл. 09.06.2020; опубл. 28.12.2020, Бюл. № 24. 3 с.

5. Пат. на корисну модель № 74061, Україна, МПК А61К 49/04. Універсальна суміш для наповнення порожнистих анатомічних препаратів містить сурик свинцевий, силіконовий каучук технічний, скипидар очищений / Лермонтов О.О., Дуденко В.Г., Євтушенко І.Я. [та ін.]; заявитель и патентообладатель Харківський державний медичний університет. № 201205466; заявл. 03.05.2012; опубл. 10.10.2012, Бюл. № 19. 3 с.

6. Пат. 2320168 Российская Федерация, МПК А01N 1/02. Способ получения анатомический препаратов полых и трубчатых структур / Моховых М.Ю., Пашинин Н.С., Шевченко Б.П., [и др.]; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ». №2006124370/15; заявл. 06.07.2006; опубл. 27.03.2008 Бюл. №9. 8 с.

7. Пат. 57420 А Україна, МПК А61К 49/04. Контрастний засіб для заповнення судин / Пальтов Є.В.; заявитель и патентообладатель Львівський державний медичний університет ім. Данила Г. № 2002107846; заявл. 03.10.2002; опубл. 16.06.2003, Бюл. № 6. 3 с.

8. Пат. № 70001 А Україна, МПК А61К49/04. Речовина для контрастування та одержання зрізів анатомічних структур / Бурих М.П., Євтушенко І.Я., Кондрусик Н.Ю. [та ін.]; заявитель и патентообладатель Харківський державний медичний університет. № 20031212021; заявл. 22.12.2003; опубл. 15.09.2004, Бюл. № 9. 3 с.

#### References

1. Lazareva NV, Gadaskina ID. Vrednye veshchestva v promyshlennosti: spravochnik [Harmful substances in industry. Directory]. Leningrad: Khimiia; 1977. Russian.

2. Dietilovyy efir ICSC: 0355 [Diethyl ether ICSC: 0355] [Internet]. Institut promyshlennoy bezopasnosti, okhrany truda i sotsial'nogo partnerstva [Institute for Industrial Safety, Labor Protection and Social Partnership]. [cited 2021 Mar 26]. Available from: <http://www.safework.ru/content/cards/RUS0355.htm>. Russian.

3. Shedko VV [et all]. Osobennosti izgotovleniya korrozionnykh anatomicheskikh preparatov vnutrennikh organov laboratornykh zhyvotnykh [Features of the manufacture of corrosive anatomical preparations of internal organs of laboratory animals]. Aktual'nye voprosy veterinarnoy biologii. 2016;32(4):9-15. Russian.

4. Kafarov ES, Dmitriev AV, Zenin OK [et all]. Polimerna rentgenokonstrastna kompozitsiya dlya vigotovlennya koroziiynikh anatomichnikh preparativ [Polymer X-ray contrast composition for the manufacture of corrosion anatomical preparations]. 145561 (Patent) 2020. Ukrainian.

5. Lermontov OO, Dudenko VG, Evtushenko IYa. Universal'na sumish dlya napovnennya porozhnistikh anatomichnikh preparativ mistit' surik svintseviy, silikonoviy kauchuk tekhnichniy, skipidar ochishcheniy [The universal mix for filling of hollow anatomic preparations contains red lead, silicone technical rubber, the turpentine cleared]. №74061 (Patent) 2012. Ukrainian

6. Mokhovyykh MYu, Pashinin NS, Shevchenko BP. Sposob polucheniya anatomicheskoy preparatov polykh i trubchatykh struktur [Method of obtaining anatomical preparations of hollow and tubular structures]. №2320168 Russian Federation Patent; 2008. Russian

7. Paltov EV. Kontrastniy zasib dlya zapovnennya sudin [Contrast agent for filling blood vessels]. №57420 (Patent) 2002. Ukrainian

8. Burikh MP, Evtushenko IYa, Kondrusik NYu. Rechovina dlya kontrastuvannya ta oderzhannya zriziv anatomichnikh struktur [Substance for contrasting and obtaining sections of anatomical structures] №70001 (Patent) 2003. Ukrainian

#### Библиографическая ссылка:

Кафаров Э.С., Дмитриев А.В., Зенин О.К., Везирханов А.З., Вагабов И.У., Милтых И.С. Новая полимерная рентгеноконтрастная композиция для изготовления коррозионных анатомических препаратов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №4. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/3-7.pdf> (дата обращения: 29.07.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-3-7\*

#### Bibliographic reference:

Kafarov ES, Dmitriev AV, Zenin OK, Vezirvanov AZ, Vagabov IU, Miltykh IS. Novaja polimernaja rentgenkontrastnaja kompozitsija dlja izgotovlenija korrozionnykh anatomicheskikh preparatov [New x-ray contrast polymer composition for making anatomical corrosion preparations]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 July 29];4 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/3-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-4-3-7

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-4/e2021-4.pdf>