



**New Day in Medicine**  
**Новый День в Медицине**

**NDM**



# TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



**AVICENNA-MED.UZ**



ISSN 2181-712X.  
EiSSN 2181-2187

**10 (60) 2023**

**Сопредседатели редакционной  
коллегии:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,  
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

*Ред. коллегия:*

М.И. АБДУЛЛАЕВ  
А.А. АБДУМАЖИДОВ  
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ  
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ  
Л.М. АБДУЛЛАЕВА  
М.А. АБДУЛЛАЕВА  
М.М. АКБАРОВ  
Х.А. АКИЛОВ  
М.М. АЛИЕВ  
С.Ж. АМИНОВ  
Ш.Э. АМОНОВ  
Ш.М. АХМЕДОВ  
Ю.М. АХМЕДОВ  
С.М. АХМЕДОВА  
Т.А. АСКАРОВ  
М.А. АРТИКОВА  
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)  
Е.А. БЕРДИЕВ  
Б.Т. БУЗРУКОВ  
Р.К. ДАДАБАЕВА  
М.Н. ДАМИНОВА  
К.А. ДЕХКОНОВ  
Э.С. ДЖУМАБАЕВ  
А.А. ДЖАЛИЛОВ  
Н.Н. ЗОЛотоВА  
А.Ш. ИНОЯТОВ  
С. ИНДАМИНОВ  
А.И. ИСКАНДАРОВ  
А.С. ИЛЬЯСОВ  
Э.Э. КОБИЛОВ  
А.М. МАННАНОВ  
Д.М. МУСАЕВА  
Т.С. МУСАЕВ  
Ф.Г. НАЗИРОВ  
Н.А. НУРАЛИЕВА  
Ф.С. ОРИПОВ  
Б.Т. РАХИМОВ  
Х.А. РАСУЛОВ  
Ш.И. РУЗИЕВ  
С.А. РУЗИБОЕВ  
С.А. ГАФФОРОВ  
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)  
Ж.Б. САТТАРОВ  
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)  
И.А. САТИВАЛДИЕВА  
Д.И. ТУКСАНОВА  
М.М. ТАДЖИЕВ  
А.Ж. ХАМРАЕВ  
ХАСАНОВА Д.А.  
А.М. ШАМСИЕВ  
А.К. ШАДМАНОВ  
Н.Ж. ЭРМАТОВ  
Б.Б. ЕРГАШЕВ  
Н.Ш. ЕРГАШЕВ  
И.Р. ЮЛДАШЕВ  
Д.Х. ЮЛДАШЕВА  
А.С. ЮСУПОВ  
М.Ш. ХАКИМОВ  
Д.О. ИВАНОВ (Россия)  
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)  
DONG JINCHENG (Китай)  
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)  
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)  
В.А. МИТИШ (Россия)  
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)  
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)  
А.А. ПОТАПОВ (Россия)  
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)  
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)  
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)  
Prof. Dr. KURBANHAN  
MUSLUMOV (Azerbaijan) Prof. Dr.  
DENIZ UYAK (Germany)

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН  
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ  
NEW DAY IN MEDICINE**

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал  
Научно-реферативный,  
духовно-просветительский журнал*

**УЧРЕДИТЕЛИ:**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский  
исследовательский центр хирургии имени  
А.В. Вишневского является генеральным  
научно-практическим  
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных  
изданий, рецензируемых Высшей  
Аттестационной Комиссией  
Республики Узбекистан  
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:**

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)  
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)  
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)  
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)  
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)  
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)  
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)  
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)  
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)  
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)  
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

**10 (60)**

**2023**

*октябрь*

www.bsmi.uz  
https://newdaymedicine.com E:  
ndmuz@mail.ru  
Тел: +99890 8061882

Received: 10.09.2023, Accepted: 20.09.2023, Published: 10.10.2023.

УДК 616.153.455- 008.61: 616.462: 616.98: 578.834.1- 06 - 07 – 084

## ОСОБЕННОСТИ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ВОЗНИКШЕГО ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Алиева А.В. <https://orcid.org/0000-0002-4921-4494>

Халилова Д.З. <https://orcid.org/0000-0003-4121-4462>

Салимова А.С. Email: [SalimovaA@mail.ru](mailto:SalimovaA@mail.ru)

Арипова М.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4683-1435>

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии имени академика Я.Х.Туракулова Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 100125, г. Ташкент, Мирзо Улугбекский район, ул. Мирзо Улугбека, 56 тел: +998 (71) 262-27-02 www: [endomarkaz.uz](http://endomarkaz.uz) E-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)

### ✓ Резюме

*Сахарный диабет (СД), диагностированный после перенесенной коронавирусной инфекции, является предметом исследований для уточнения типа диабета и особенностей его течения.*

*Целью нашего исследования было изучить тип диабета, диагностированного после COVID-19, время до его начала, а также особенности течения заболевания.*

*Материалы и методы. Мы обследовали 70 пациентов с СД, диагностированным в 2020-2021 годах после задокументированной коронавирусной инфекции, из них 28 детей и 42 взрослых пациентов. В качестве группы сравнения в анализ включены 118 пациентов с СД 2 типа и 5 пациентов с СД 1 типа, имевших СД, диагностированный ранее 2020-го года, перенесшие коронавирусную инфекцию в те же сроки – в 2020 г. Проведены определение уровня гликированного гемоглобина, IL-6, С-пептида, диабет-специфических антител.*

*Результаты. У всех детей был диагностирован СД 1 типа, 16,7% взрослых имели СД 1 типа, 78,6% - СД 2 типа, 4,8% - LADA. Новые случаи диабета среди взрослых наблюдаются в среднем через 5,4 месяца после COVID-19, однако чаще диабет был выставлен на сроках 1 мес после COVID-19, второй небольшой подъем заболевания пришёлся на 3-6 мес, следующий высокий пик заболевания СД пришёлся на 15й месяц после перенесенного COVID-19, что совпадает с пиком подъема уровня антител к ГАД и инсулину в эти сроки. Для пациентов с постковидным диабетом характерны молодой возраст, нормальный уровень АД и индекса массы тела, снижение секреторной способности бета-клеток поджелудочной железы и наличие диабет-специфических аутоантител.*

*Заключение. Сахарный диабет может развиваться в течение как минимум 2 лет после перенесенной коронавирусной инфекции. После перенесенной коронавирусной инфекции необходим контроль гликемии в течение 24 месяцев после выздоровления с целью своевременного выявления гипергликемии.*

*Ключевые слова: постковидный диабет, впервые выявленный диабет, диабет-специфические антитела.*

## FEATURES OF DIABETES MELLITUS ARISING AFTER CORONAVIRUS INFECTION

Alieva A.V. <https://orcid.org/0000-0002-4921-4494>

Khalilova D.Z. <https://orcid.org/0000-0003-4121-4462>

Salimova A.S. Email: [SalimovaA@mail.ru](mailto:SalimovaA@mail.ru)

Aripova M.D. <https://orcid.org/0000-0003-4683-1435>

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after Academician Y.Kh. Turakulov of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 100125, Tashkent, Mirzo Ulugbek district, st. Mirzo Ulugbek, 56 tel: +998 (71) 262-27-02 www: [endomarkaz.uz](http://endomarkaz.uz) E-mail: [info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)

✓ **Resume**

*Diabetes mellitus (DM), diagnosed after a coronavirus infection, is the subject of research to clarify the type of diabetes and the characteristics of its course.*

*The purpose of our study was to examine the type of diabetes diagnosed after COVID-19, the time before its onset, and the characteristics of the course of the disease.*

*Materials and methods. We examined 70 patients with diabetes diagnosed in 2020-2021 after a documented coronavirus infection, including 28 children and 42 adult patients. As a comparison group, the analysis included 118 patients with type 2 diabetes and 5 patients with type 1 diabetes who had diabetes diagnosed earlier than 2020 and who suffered coronavirus infection at the same time - in 2020. The levels of glycated hemoglobin, IL-6, C-peptide, and diabetes-specific antibodies were determined.*

*Results. All children were diagnosed with type 1 diabetes, 16.7% of adults had type 1 diabetes, 78.6% had type 2 diabetes, 4.8% had LADA. New cases of diabetes among adults are observed on average 5.4 months after COVID-19, but more often diabetes was diagnosed at 1 month after COVID-19, the second slight rise in the disease occurred at 3-6 months, the next highest peak in diabetes occurred at 15th month after suffering from COVID-19, which coincides with the peak rise in the level of antibodies to GAD and insulin during these periods. Patients with post-Covid diabetes are characterized by young age, normal blood pressure and body mass index, decreased secretory capacity of pancreatic beta cells and the presence of diabetes-specific autoantibodies.*

*Conclusion. Diabetes mellitus can develop for at least 2 years after a coronavirus infection. After a coronavirus infection, glycemic control is necessary for 24 months after recovery in order to timely detect hyperglycemia.*

*Key words: post-Covid diabetes, newly diagnosed diabetes, diabetes-specific antibodies.*

## KORONAVIRUS INFEKTSIYASINI YUQTIRGANDAN KEYINGI QANDLI DABET XUSUSIYATLARI

Alieva A.V. <https://orcid.org/0000-0002-4921-4494>

Xalilova D.Z. <https://orcid.org/0000-0003-4121-4462>

Salimova A.S. Elektron pochta: SalimovaA@mail.ru

Aripova M.D. <https://orcid.org/0000-0003-4683-1435>

O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligi Akademik Y.X.To'raqulov nomidagi Respublika ixtisoslashtirilgan endokrinologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi 100125, Toshkent sh., Mirzo Ulug'bek tumani, ko'ch. Mirzo Ulug'bek, 56 tel: +998 (71) 262-27-02 www: endomarkaz.uz E-mail:

[info@endomarkaz.uz](mailto:info@endomarkaz.uz)

✓ **Rezyume**

*Koronavirus infeksiyasidan so'ng tashxis qo'yilgan qandli diabet (DM) diabet turi va uning kechish xususiyatlarini aniqlash uchun tadqiqot mavzusidir.*

*Tadqiqotimizning maqsadi COVID-19 dan keyin aniqlangan diabet turini, uning boshlanishidan oldingi vaqtni va kasallikning kechish xususiyatlarini o'rganish edi.*

*Materiallar va usullar. Biz 2020-2021 yillarda hujjatlashtirilgan koronavirus infeksiyasi aniqlangan 70 nafar qandli diabet bilan kasallangan bemorni, jumladan, 28 nafar bola va 42 nafar katta yoshli bemorni tekshirdik. Taqqoslash guruhi sifatida tahlilga 2020-yildan oldin tashxis qo'yilgan va bir vaqtning o'zida – 2020-yilda koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan 2-tur diabetga chalingan 118 nafar va 1-tur diabetga chalingan 5 nafar bemor ishtirok etdi. IL-6, C-peptid, diabetga xos antikorlar aniqlangan.*

*Natijalar. Barcha bolalarga 1-toifa diabet tashxisi qo'yilgan, kattalarning 16,7% 1-tur diabet, 78,6% 2-tur diabet, 4,8% LADA bilan kasallangan. Kattalar orasida qandli diabetning yangi holatlari COVID-19 dan o'rtacha 5,4 oy o'tgandan so'ng kuzatilgan, biroq ko'pincha diabet COVID-19dan 1 oy o'tgach aniqlangan, kasallikning ikkinchi bir oz ko'tarilishi 3-6 oyda sodir bo'lgan, keyingi eng yuqori cho'qqi esa 3-6 oyda qayd etilgan. diabet COVID-19 bilan kasallanganidan keyin 15 oyda paydo bo'ldi, bu ushbu davrlarda GAD va insulina antikorlar darajasining eng yuqori ko'tarilishi bilan bir vaqtga to'g'ri keladi. Koviddan keyingi diabet bilan og'riqan bemorlar yoshligi, normal qon bosimi va tana massasi indeksi, oshqozon osti bezi beta hujayralarining sekretsia qobiliyatining pasayishi va diabetga xos otoantikorlarning mavjudligi bilan tavsiflanadi.*

*Xulosa. Qandli diabet koronavirus infeksiyasidan keyin kamida 2 yil davomida rivojlanishi mumkin. Koronavirus infeksiyasidan so'ng, giperglikemiya o'z vaqtida aniqlash uchun tiklanishdan keyin 24 oy davomida glisemik nazorat zarur.*

*Kalit so'zlar: post-Covid diabet, yangi tashxis qo'yilgan diabet, diabetga xos antikorlar.*



### Актуальность

Пациенты с сахарным диабетом (СД) были наиболее уязвимой группой во время пандемии COVID-19 с самым высоким риском тяжелого течения COVID-19 и смерти от заболевания. Более того, последствия заражения SARS-CoV-2 сохраняются даже после окончания пандемии в виде роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) [1]. Тип нового СД, возникшего после COVID-19, является предметом исследования с учетом тропизма вируса SARS-CoV-2 к бета-клеткам поджелудочной железы, широкого использования кортикостероидов при лечении COVID-19 и эффекта цитокинов в тяжелых случаях инфекции. Также предстоит изучить, как долго можно ожидать появления новых случаев СД после COVID-19.

**Целью нашего исследования** было изучить тип диабета, диагностированного после COVID-19, время до его начала, а также особенности течения заболевания.

### Материал и методы

Мы обследовали 70 пациентов, переболевших COVID-19 в 2020 году (с января по декабрь) и обратившихся в клинику РСНПМЦЭ в 2021 году с диагнозом «впервые выявленный диабет».

Пациенты включались при наличии одного из следующих критериев: 1) диагноз сахарного диабета по классификации МКБ-10; 2) уровень гемоглобина A1c >6,5%, 3) уровень глюкозы натощак >7,0 ммоль/л; 4) случайный уровень глюкозы в плазме >11,0 ммоль/л. Пациенты с известным диабетом в анамнезе до января 2020 г. и пациенты с гестационным диабетом были исключены. В качестве группы сравнения в анализ включены 118 пациентов с СД 2 типа и 5 пациентов с СД 1 типа, имевших СД, диагностированный ранее 2020-го года, перенесшие коронавирусную инфекцию в те же сроки – в 2020 г. Все участники подписали информированное согласие до включения в исследование. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом РСНПМЦЭ (№1-2021).

Каждому пациенту проведено измерение роста, веса с вычислением индекса массы тела (ИМТ). Данные о стационарном течении и применении кортикостероидов были взяты из имеющихся медицинских записей.

Забор крови проводился строго натощак. Уровень HbA1c определяли методом биохимической хроматографии (Human, Германия); С-пептид с использованием конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (Human, Германия); IL-6 с использованием конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа Human, Германия); Специфические для бета-клеток аутоАТ (анти-инсулин, анти-GAD, анти-островковые антитела) анализировали с помощью электрохемилюминесцентного теста ECLIA (Cobas, Великобритания) в сертифицированной лаборатории центра.

**Статистика:** Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (SD), а категориальные переменные — в виде чисел и процентов. Различия между группами принимались за статистически значимые при  $p < 0,05$ . Статистические анализы проводились в программе SPSS (версия 23).

### Результат и обсуждение

Новые случаи диабета среди взрослых наблюдаются в среднем через 5,4 месяца после COVID-19, однако чаще диабет был выставлен на сроках 1 мес после COVID-19, второй небольшой подъем заболевания пришёлся на 3-6 мес, следующий высокий пик заболевания СД пришёлся на 15й месяц после перенесенного COVID-19, что совпадает с пиком подъема уровня антител к ГАД и инсулину в эти сроки.

При анализе типа СД, у всех детей (28) был диагностирован СД 1 типа. В то время как среди взрослых у 78,6% был выставлен диагноз СД 2 типа, у 16,7% - СД 1 типа. У 2 пациентов с ранее диагностированным СД 2 типа были выявлены антитела к клеткам островков поджелудочной железы, в связи с чем у этих пациентов СД переклассифицирован в латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA).

Необходимо отметить, что в общей популяции случаи зарегистрированного СД 1 типа составляют 7,4% от общего числа пациентов с СД, состоящих на учете [2]. Тогда как после коронавирусной инфекции среди взрослых пациентов по обращаемости в стационар 16,7% лиц составили пациенты с СД 1 типа, у 4,8% диагноз СД переклассифицирован в LADA в связи с

выявлением антител к островкам поджелудочной железы. Данный факт свидетельствует о повреждении бета-клеток вирусом SARS-CoV-2, а также запуском аутоиммунных процессов вследствие коронавирусной инфекции, в частности, СД 1 типа. Однако при этом уровень интерлейкина 6 у пациентов с впервые выявленным СД был достоверно ниже по сравнению с группами пациентов с СД 1 и СД 2 типа, перенесших COVID-19, но с большей длительностью СД (табл.1).

По уровню контроля гликемии (HbA1c) группы пациентов не имели статистически значимых отличий.

Таблица 1.

**Характеристика пациентов с впервые выявленным СД**

	<b>Впервые выявленный СД</b>	<b>p vs СД2</b>	<b>p vs СД1</b>	<b>СД 2 типа</b>	<b>СД 1 типа</b>
n	70			118	5
Возраст	<b>30,98±2,77</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,625	58,78±0,83	34,0±5,49
М/Ж (%)	50,9/49,1			46,3/70,7	60,0/40,0
АД, мм рт.ст.	<b>109,8±2,95/ 71,98±1,81</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,304 0,191	128,26±1,62/ 82,39±1,01	118,0±7,35/ 76,0±2,45
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	<b>23,55±1,13</b>	<b>&lt;0,0001</b>	0,709	30,11±0,63	22,88±1,39
Получали ГКС (%)	20,09			53,66	20,0
HbA1c, %	9,14±2,50	0,952	0,554	8,99±0,23	10,72±0,91
IL6, пг/мл	<b>16,35±3,19</b>	<b>0,008</b>	0,081	33,18±5,43	58,61±23,67
<b>С-пептид, нг/мл</b>	<b>2,84±0,31</b>	<b>0,0027</b>	<b>0,927</b>	<b>4,35±0,39</b>	<b>2,61±2,49</b>
Получали инсулин (%)	87,3 <b>(40)</b>			89,0 <b>(58,3)</b>	100,0
Антитела к инсулину	4,67±0,92	0,993	0,297	4,66±0,68	3,28±0,95
Антитела к ГАД	<b>261,36±81,1 7,1%</b>	<b>0,010</b>	<b>0,025</b>	39,83±26,35 <b>6,4%</b>	52,91±42,09
Антитела к клеткам островков	3,27±0,77	0,601	0,952	2,67±0,85	3,13±2,21

Пациенты с впервые выявленным диабетом характеризовались более молодым возрастом по сравнению с пациентами СД со стажем, более низкими показателями АД (нормальный уровень АД), индекса массы тела (23,55±1,13 кг/м<sup>2</sup>). Однако уровень С-пептида был достоверно ниже показателей пациентов с СД 2 типа со стажем (2,84±0,31 нг/мл vs 4,35±0,39 нг/мл, p=0,0027) и не отличался от уровня С-пептида пациентов с СД 1 типа (2,61±2,49, p=0,927), что свидетельствует о сниженной секреторной способности бета-клеток поджелудочной железы у пациентов с СД, возникшим после коронавирусной инфекции. При этом только 87,3% пациентов с впервые выявленным СД получали инсулин (табл. 1).

Американские исследователи (Tang X. и соавт.) [3] на аутопсии пациентов, погибших по причине COVID-19, обнаружили антиген вируса SARS-CoV-2 в бета-клетках поджелудочной

железы и показали, что данный вирус приводит к трансдифференциации бета-клеток. При этом снижалась секреция инсулина бета-клетками, однако повышалось образование маркеров альфа-и ацинарных клеток – глюкагона и трипсина, что предполагает трансдифференциацию бета-клеток. Но эти изменения были обратимыми. В статье отсутствуют данные о наличии нарушений углеводного обмена или впервые выявленном диабете у изученных умерших пациентов.

Описываются впервые возникшая гипергликемия, признаки инсулинорезистентности и нарушения функции бета-клеток у пациентов с COVID-19 без какого-либо предшествующего анамнеза или диагноза диабета, а также регистрируются случаи гликемических нарушений у выздоровевших пациентов через 2 месяца после начала заболевания [16].

### **Заключение**

Таким образом, сахарный диабет может развиваться в течение как минимум 2 лет после перенесенной коронавирусной инфекции. Для пациентов с постковидным диабетом характерны молодой возраст, нормальный уровень АД и индекса массы тела, снижение секреторной способности бета-клеток поджелудочной железы и наличие диабет-специфических аутоантител.

После перенесенной коронавирусной инфекции необходим контроль гликемии в течение 24 месяцев после выздоровления с целью своевременного выявления гипергликемии.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Zhang T, Mei Q, Zhang Zh, Walline JH, Liu Y, Zhu H, Zhang Sh (2022) Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. // BMC Med 2022;20(444):1-10. [https://doi: 10.1186/s12916-022-02656-y](https://doi.org/10.1186/s12916-022-02656-y)
2. Alikhanova N.M., Akbarov Z.S., Ismailov S.I. Epidemiological Aspects of Diabetes Mellitus in Tashkent on the Basis of Register Data. International journal of endocrinology., 2016;2(74):111-114.
3. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. // J Thromb Haemost. 2020;18:844-847.
4. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Скляник И.А., Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения  $\beta$ -клеток у пациентов с COVID-19 // Сахарный диабет. 2020;3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/giperqlikemiya-i-vozmozhnye-mehanizmy-povrezhdeniya-kletok-u-patsientov-s-covid-19>.

**Поступила 10.09.2023**