

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.3.012>
УДК 616-053.13-022-036:616.8



Артамонова О.В. ✉, Девялтовская М.Г., Терешкович Н.В.
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Внутриутробные инфекции как фактор риска развития перинатальных поражений нервной системы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн, сбор материала, обработка, написание текста – Артамонова О.В.; концепция, анализ, редактирование, написание текста – Девялтовская М.Г.; концепция, анализ, редактирование, написание текста – Терешкович Н.В.

Подана: 02.04.2024
Принята: 03.06.2024
Контакты: artamonavolha@gmail.com

Резюме

Представленная обзорная статья посвящена внутриутробным инфекциям. Произведен анализ наиболее часто встречающихся возбудителей инфекций перинатального периода, отражена информация о механизмах, опосредующих негативное влияние на центральную нервную систему.

Ключевые слова: новорожденные, внутриутробные инфекции, перинатальные поражения нервной системы, неврологические исходы

Volha V. Artamonava ✉, Margarita G. Devyaltovskaya, Natalia V. Tereshkovich
Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Influence of Intrauterine Infections on Infant Neurodevelopmental Outcomes

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study design concept, collection of information; analysis of materials, text writing – Artamonava V.; study design concept, analysis of materials, text writing, text editing – Devyaltovskaya M.; concept, analysis, editing, text writing – Tereshkovich N.

Submitted: 02.04.2024
Accepted: 03.06.2024
Contacts: artamonavolha@gmail.com

Abstract

This article is devoted to intrauterine infections. There is presented an analysis of the most common infections pathogens in the perinatal period. Also are described mechanisms of the negative effect on infant neurodevelopmental outcomes.

Keywords: neurodevelopment, neurodevelopmental outcomes, infant, newborn

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на огромные усилия в области снижения заболеваемости детей раннего возраста инфекционная патология и ее последствия вносят значимый вклад в структуру детской инвалидности и смертности. Причины столь высокой восприимчивости к инфекциям детского населения все еще остаются неясными. Вместе с тем различные реакции на микробные патогены у близнецов и представителей разных этнических групп указывают на то, что ответ организма на инфекцию генетически детерминирован. При этом генетическая вариабельность, определяющая восприимчивость организма к инфекции, проявляется уже в неонатальном периоде, оказывая влияние на течение инфекционных заболеваний.

Врожденные инфекции являются одной из основных причин нарушений развития нервной системы у детей. Они способствуют формированию ряда структурных аномалий мозга, которые могут вызывать серьезные нарушения развития центральной нервной системы (ЦНС), церебральный паралич, эпилепсию и нейросенсорные нарушения.

В этом обзоре представлена информация о механизмах, опосредующих негативное влияние внутриутробных инфекций на центральную нервную систему.

■ ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Термином «перинатальные поражения центральной нервной системы» обозначают неблагоприятные неврологические исходы, в этиологии которых лежит один или сочетание нескольких факторов, которые оказывают свое влияние на формирующийся мозг ребенка внутриутробно или в ранний неонатальный период [1]. Среди многообразия событий, способных оказать негативное воздействие на невропсихическое развитие ребенка, выделяют такие наиболее значимые, как гипоксия, родовая травма, интоксикация (билирубином и т. д.), последствия обменных нарушений (гипогликемия), пороки развития ЦНС, последствия воздействия инфекционного фактора.

Инфекция, манифестирующая в антенатальном периоде или в течение первых 3 суток внеутробной жизни, носит название внутриутробной (врожденной) инфекции [2]. Инфицирование может произойти трансплацентарно, гематогенно, через разрыв плодных оболочек либо интранатально при прохождении через родовые пути. В зарубежной литературе для обозначения таких инфекций используют термин EONI (early-onset neonatal infections) или «инфекции с ранним началом» [3, 4].

Тяжесть проявления инфекционного процесса зависит от свойств возбудителя (вирулентность, тропность к определенным тканям плода), плода (срок гестации, локализация инфекции, активность иммунной системы, выраженность воспалительного ответа) и материнского организма (состояние иммунной системы матери, свойства маточно-плацентарного барьера). Среди материнских факторов риска развития внутриутробной инфекции наибольшее значение имеют: наличие экстрагенитальной или гинекологической инфекции матери, носительство стрептококка группы Б, разрыв плодных оболочек, длящийся более 12 ч [5].

Последствия перенесенной внутриутробной инфекции достаточно многообразны, их спектр включает следующие: прерывание беременности, мертворождение, преждевременные роды, задержку внутриутробного развития, врожденные пороки развития, желтуху, гепато-спленомегалию, дыхательные расстройства,

сердечно-сосудистую недостаточность, непосредственно клиническое проявление инфекции новорожденного в виде блоков заболеваний P35–P39 в соответствии с МКБ-10 («Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» – «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода»), врожденную пневмонию (P23), а также психоневрологические нарушения, которые могут варьировать от незначительных нарушений внимания до шизофрении и детского церебрального паралича [6, 7].

Тот факт, что эмбриогенез нервной ткани (нейруляция, нейрогенез и миграция нейронов, синаптогенез, глиогенез и миелинизация) начинается и заканчивается внутриутробно, делает этот период определяющим с точки зрения развития мозга, но вместе с тем наиболее уязвимым с позиции неврологических исходов перенесенной внутриутробной инфекции [8].

Метаанализ 2019 г., посвященный изучению последствий перенесенных внутриутробно инфекций, показал, что последние повышают риск развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) легкой (ОШ 1,95; 95% ДИ 1,09–3,49) и тяжелой степени (ОШ 2,65; 95% ДИ 1,52–4,61) [9].

Возбудители перинатальных инфекций. В 1971 г. Андре Нахмиас (США) предложил использовать для обозначения 4 наиболее распространенных и часто верифицируемых врожденных инфекций сокращение, состоящее из первых букв их латинских названий, – TORCH: T – токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), R – краснуха (*Rubella*), C – цитомегаловирус (*Cytomegalia*) и H – вирус простого герпеса (*Herpes*) [10]. Буква O означает другие инфекции (*other*). Восьмое издание известной серии «Инфекционные заболевания плода и новорожденного» под редакцией Remington и Klein указывает на дополненную аббревиатуру – TORCHESCLAP, в которую помимо токсоплазмоза, краснухи, цитомегаловируса и вируса простого герпеса также включены: E – энтеровирус (*Enterovirus*), S – сифилис (*Syphilis*), C – ветряная оспа (*Chickenpox, varicella-zoster*), L – болезнь Лайма (*Lyme*), A – синдром приобретенного иммунодефицита (*Acquired immunodeficiency syndrome*), P – парвовирус B19 (*Parvovirus*) [11]. Относительно недавно к числу TORCH-инфекций был добавлен вирус Зика, что связано с его свойствами вызывать неврологические нарушения и микроцефалию у новорожденных детей [12].

Точные механизмы влияния TORCH-инфекции на нервную ткань до конца не изучены, однако исследователи склоняются ко мнению, что клетки нервной ткани являются специфической мишенью для инфекционного агента. Таким образом, заражение оказывает ингибирующее действие на пролиферацию этих клеток и ведет к развитию пороков развития [13]. Традиционно патогены TORCH имеют ряд общих характеристик, включающих легкое или же бессимптомное течение заболевания у матери, вертикальный путь передачи и характерный спектр поражений плода. При этом для перинатально приобретенных вирусных инфекций характерно преимущественно повреждение белого вещества головного мозга. Образование кист головного мозга вследствие перенесенной внутриутробной вирусной инфекции чаще наблюдается у поздних недоношенных младенцев по сравнению с недоношенными младенцами [14]. В то же время предметом последних исследований является более широкий круг бактериальных и вирусных инфекций, которые не включены в общепринятую классификацию TORCH, но также связаны с задержками развития нервной системы и инвалидизацией у детей. Круг этих инфекций включает

наиболее частых возбудителей неонатального сепсиса и пневмонии (*Streptococcus agalactiae* и *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans streptococci*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) [15]. В последнее время появляется все больше работ, посвященных изучению неврологического развития плода после перенесенных инфекций матери, вызванных новыми вирусами, например вирусом Эбола и SARS-CoV-2, которые способны провоцировать у подвергшегося воздействию плода различные неблагоприятные неврологические исходы [16, 17].

Механизмы реализации повреждения ЦНС. Процессы, лежащие в основе неблагоприятных исходов со стороны развития нервной системы после перенесенной внутриутробной инфекции, продолжают изучаться. При этом возможно прямое воздействие, как в случае с новорожденными, перенесшими менингит, когда причиной повреждения головного мозга является бактериальная инвазия головного мозга и, как следствие, активация местной воспалительной реакции с прямым цитотоксическим повреждением ткани [18]. Так, данные, полученные в ходе анализа неврологических исходов у детей, перенесших внутриутробное инфицирование, указывают на то, что недоношенные дети с положительным посевом крови имели в 2 раза больший риск повреждения белого вещества, а в случае с положительным посевом ликвора – в 4 раза [19].

В то же время опосредованное воздействие перинатальной инфекции на ЦНС обусловлено активным вовлечением в процесс иммунной системы.

Поскольку становление адаптивного иммунитета происходит уже после рождения, основной защитой в борьбе с внутриутробной инфекцией является врожденный иммунитет. Существуют противоречивые мнения относительно того, снижен ли иммунологический ответ у недоношенных, однако именно дисбаланс между выработкой провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также нарушение регуляции иммунной системы новорожденных играют важную роль в повреждении головного мозга [20–22].

Цитокины – вещества белковой природы, представленные пептидами или гликопротеинами. Основная их функция заключается в контроле врожденных и адаптивных иммунных реакций. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов вызывает активацию локального воспаления в различных органах плода, включая мозг, сердце, легкие, кожу, кроветворную систему, надпочечники, почки и тимус, что приводит к повреждению тканей [23].

Цитокины представлены интерлейкинами, хемокинами, интерферонами, лимфокинами и факторами некроза опухоли. Каждый цитокин действует по-разному, но как группа цитокины повышают проницаемость сосудов, способствуют развитию отека мозга, привлекают лейкоциты и могут оказывать прямое нейротоксическое действие [24].

Провоспалительные цитокины оказывают неблагоприятное воздействие на клетки нервной ткани. Кроме того, активация микроглии вследствие воздействия цитокинов также оказывает негативное влияние на развитие мозга [25].

По данным Bhorat и соавт., массивный выброс интерлейкина-6 (IL-6), сопровождающий развитие системной воспалительной реакции плода как ответ на внутриутробную инфекцию или травму, увеличивает риск неонатальной энцефалопатии у доношенных детей в 12 раз [26].

Такой цитокин, как фактор некроза опухоли (TNF), играет важную роль в росте и дифференцировке клеток, а также в процессе повреждения микроциркуляторного эндотелия ЦНС, соответственно, и в риске разрыва сосудов и возникновения ВЖК. Исследование вариантов полиморфизма генов фактора некроза опухоли выявило роль специфических вариантов генов в патогенезе ВЖК у новорожденных. Носительство полиморфизма TNF- альфа 308 G/A (аллель A) ассоциировано с высоким риском развития ВЖК [27, 28].

Циркуляция в крови факторов воспаления связана с повышением потребления мозгом кислорода, повышением проницаемости гемато-энцефалического барьера (ГЭБ) и активацией иммунного ответа, что в конечном счете увеличивает риск развития ВЖК [29]. Необходимо заметить, что именно морфологические особенности ГЭБ новорожденных повышают риск проникновения провоспалительных цитокинов в ликвор, объясняя тем самым уязвимость головного мозга новорожденного к воспалению [30].

В дополнение к вышесказанному считаем важным вспомнить о том, что у недоношенных детей недостаточно развита функция ауторегуляции мозгового кровотока, что также способствует развитию ВЖК на фоне гемодинамической нестабильности, обусловленной течением инфекционного процесса [31].

Таким образом, инфекция, которая непосредственно не поражает ЦНС, может привести к заболеванию других органов, запустить системную воспалительную реакцию, приводя к нарушению баланса воспалительных и противовоспалительных белков, и влиять на развитие головного мозга опосредованно.

В то же время антенатальное воздействие инфекции не всегда связано с повышенным риском неблагоприятных исходов [32]. Примером такой избирательной заболеваемости может послужить тот факт, что около 50% детей, рожденных от матерей – носителей стрептококка группы В, также колонизируются стрептококком, однако заболевание развивается лишь у 1–2% [33].

Гипотеза об активации материнского иммунитета. Развитие неврологических повреждений у плода также может быть объяснено гипотезой об активации материнского иммунитета (MIA), суть которой состоит в том, что инфекции, метаболические нарушения (сахарный диабет), аутоиммунные реакции матери сопровождаются увеличением уровня IL-6, что, в свою очередь, может нарушать развитие нервной системы плода. Исследование было проведено в модели на лабораторных животных [34]. Однако данные, подтверждающие жизнеспособность данной теории, опубликованы и в исследованиях на людях. Так, в 2018 г. в одном из самых цитируемых журналов в области нейробиологии и психиатрии *Biological Psychiatry* были опубликованы данные, подтверждающие, что активация материнского иммунитета во время беременности оказывает негативное влияние на развитие мозга плода и, как следствие, приводит к неблагоприятным неврологическим исходам у новорожденных детей [35].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие нервной системы является результатом множественного взаимодействия генетических, эпигенетических и факторов окружающей среды. Результат этого взаимодействия отражается на процессах пролиферации, миграции нервных

клеток-предшественников, установления нейронных цепей. Нарушения этих путей развития нервной системы могут впоследствии повлиять на функции мозга.

Внутриутробный период и период новорожденности – критические периоды для развития мозга. Исходы поражений ЦНС во многом зависят от ранней диагностики и своевременности адекватной терапии и могут варьировать от легких, не отягощающих развитие ребенка до тяжелых психоневрологических нарушений, которые ведут к той или иной степени утраты здоровья. Установить причинно-следственную связь между перенесенной внутриутробной инфекцией и поражением нервной системы весьма затруднительно. Необходимо оценивать множество сопутствующих факторов, таких как гестационный возраст, масса тела, пол, способ родоразрешения, дородовое и послеродовое воздействие кортикостероидов, наличие внутриутробной задержки роста, хориоамнионит, наличие изменений в микробиоме кишечника и другие факторы, которые также способны повлиять на нервно-психическое развитие ребенка в последующем [36–39].

Исследование молекулярно-генетических аспектов развития инфекционного процесса позволит установить генетическую предрасположенность к определенным заболеваниям и разработать новые подходы к прогнозированию и медицинской профилактике нарушений нервно-психического развития у детей раннего возраста.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Petrukhin A.S., et al. *Pediatric neurology and neurosurgery*. 2023. 400 p. (in Russian)
2. Shabalov N.P. *Childhood diseases*. 9 ed. Vol. 1. St. Petersburg: Peter; 2021. P. 447–450. (in Russian)
3. Ben M'Barek I, Landraud L, Desfrere L, et al. Contribution of vaginal culture to predict early onset neonatal infection in preterm prelabor rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;261:78–84. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.016
4. Labenne M, Lizard G, Ferdynus C, et al. A clinic-biological score for diagnosing early-onset neonatal infection in critically ill preterm infants. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(2):203–209. doi: 10.1097/PCC.0b013e3181e2a53b
5. Beucher G, Charlier C, Cazanave C. Diagnosis and management of intra-uterine infection: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(12):1054–1067. doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.022
6. Cheslack-Postava K, Brown AS. Prenatal infection and schizophrenia: A decade of further progress. *Schizophr Res*. 2022;247:7–15. doi: 10.1016/j.schres.2021.05.014
7. Devyatovskaya M.G., Ulezko E.A. Features of structural changes in the brain in infants with consequences of pre- and perinatal damage to the central nervous system. *Issues of practical pediatrics*. 2014;9(6):62–65. (in Russian)
8. Schepanski S, Buss C, Hanganu-Opatz IL, Arck PC. Prenatal Immune and Endocrine Modulators of Offspring's Brain Development and Cognitive Functions Later in Life. *Front Immunol*. 2018;9:2186. Published 2018 Sep 26. doi: 10.3389/fimmu.2018.02186
9. Huang J, Meng J, Choonara I, et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(31):e16665. doi: 10.1097/MD.00000000000016665
10. Nahmias Andréj, Kenneth W. Walls, John A. Stewart, Kenneth L. Herrmann and William J Jr. Flynt. The ToRCH complex-perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegal- and herpes simplex viruses. *Pediatric Research*. 1971;5:405–406.
11. Wilson C.B., et al. Remington and Klein's Infectious Diseases of The Fetus and Newborn Infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;20. doi: 10.1016/j.siny.2015.09.002
12. Gilbert RK, Petersen LR, Honein MA, Moore CA, Rasmussen SA. Zika virus as a cause of birth defects: Were the teratogenic effects of Zika virus missed for decades? *Birth Defects Res*. 2023;115(3):265–274. doi: 10.1002/bdr2.2134
13. Liang B, Guida JP, Costa Do Nascimento ML, Mysorekar IU. Host and viral mechanisms of congenital Zika syndrome. *Virulence*. 2019;10(1):768–775. doi: 10.1080/21505594.2019.1656503
14. de Vries LS. Viral Infections and the Neonatal Brain. *Semin Pediatr Neurol*. 2019;32:100769. doi: 10.1016/j.spen.2019.08.005
15. Russell NJ, Stöhr W, Plakkal N, et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLoS Med*. 2023;20(6):e1004179. Published 2023 Jun 8. doi: 10.1371/journal.pmed.1004179
16. de Moraes FM, de Souza JWPS, Alves LP, et al. SARS-CoV-2 Infection and Possible Neonatal Neurological Outcomes: A Literature Review. *Viruses*. 2022;14(5):1037. Published 2022 May 13. doi: 10.3390/v14051037
17. Bebell LM, Oduyibo T, Riley LE. Ebola virus disease and pregnancy: A review of the current knowledge of Ebola virus pathogenesis, maternal, and neonatal outcomes. *Birth Defects Res*. 2017;109(5):353–362. doi: 10.1002/bdra.23558
18. Strunk T, Inder T, Wang X, Burgner D, Mallard C, Levy O. Infection-induced inflammation and cerebral injury in preterm infants. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(8):751–762. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70710-8

19. Graham EM, Holcroft CJ, Rai KK, Donohue PK, Allen MC. Neonatal cerebral white matter injury in preterm infants is associated with culture positive infections and only rarely with metabolic acidosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1305–1310. doi: 10.1016/j.ajog.2004.06.058
20. Chalak LF, Sánchez PJ, Adams-Huet B, Laptook AR, Heyne RJ, Rosenfeld CR. Biomarkers for severity of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy and outcomes in newborns receiving hypothermia therapy. *J Pediatr*. 2014;164(3):468–74.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.067
21. Maheshwari A, Schelonka RL, Dimmitt RA, et al. Cytokines associated with necrotizing enterocolitis in extremely-low-birth-weight infants. *Pediatr Res*. 2014;76(1):100–108. doi: 10.1038/pr.2014.48
22. Artamonova V., Devyatkovskaya M.G., Sankovets D.N. *Morphofunctional features of the children thymus. Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic safety*. 2023. P. 222–2022. (in Russian)
23. Xiong Y, Wintermark P. Therapeutic interventions for fetal inflammatory response syndrome (FIRS). *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(4):101112. doi: 10.1016/j.siny.2020.101112
24. Ziai WC, Parry-Jones AR, Thompson CB, et al. Early Inflammatory Cytokine Expression in Cerebrospinal Fluid of Patients with Spontaneous Intraventricular Hemorrhage. *Biomolecules*. 2021;11(8):1123. Published 2021 Jul 30. doi: 10.3390/biom11081123
25. Yap V, Perlman JM. Mechanisms of brain injury in newborn infants associated with the fetal inflammatory response syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2020;25(4):101110. doi: 10.1016/j.siny.2020.101110
26. Bhorat I, Buchmann E, Soma-Pillay P, Nicolaou E, Pistorius L, Smuts I. Cerebral Palsy and Criteria Implicating Intrapartum Hypoxia in Neonatal Encephalopathy – An Obstetric Perspective for the South African Setting. *S Afr Med J*. 2021;111(3b):280–288. Published 2021 Mar 31. doi: 10.7196/SAMJ.2021.v111i3b.15399
27. Adcock K, Hedberg C, Loggins J, Kruger TE, Baier RJ. The TNF-alpha -308, MCP-1 -2518 and TGF-beta1 +915 polymorphisms are not associated with the development of chronic lung disease in very low birth weight infants. *Genes Immun*. 2003;4(6):420–426. doi: 10.1038/sj.gene.6363986
28. Heep A, Schueller AC, Kattner E, et al. Association of two tumor necrosis factor gene polymorphisms with the incidence of severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Med Genet*. 2005;42(7):604–608. doi: 10.1136/jmg.2004.021378
29. Stark MJ, Hodyl NA, Belegar V KK, Andersen CC. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns [published correction appears in Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2016 Jul;101(4):F372]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(2):F137–F142. doi: 10.1136/archdischild-2014-306945
30. Stolp HB, Dziegielewska KM. Review: Role of developmental inflammation and blood-brain barrier dysfunction in neurodevelopmental and neurodegenerative diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2009;35(2):132–146. doi: 10.1111/j.1365-2990.2008.01005.x
31. Imanishi T, Sumiya W, Kanno C, Kanno M, Kawabata K, Shimizu M. Relationship of cerebral blood volume with arterial and venous flow velocities in extremely low-birth-weight infants. *Eur J Pediatr*. 2023;182(6):2821–2832. doi: 10.1007/s00431-023-04969-3
32. Dammann O, Phillips TM, Allred EN, et al. Mediators of fetal inflammation in extremely low gestational age newborns. *Cytokine*. 2001;13(4):234–239. doi: 10.1006/cyto.2000.0820
33. El Beitune P, Duarte G, Maffei CM. Colonization by Streptococcus agalactiae during pregnancy: maternal and perinatal prognosis. *Braz J Infect Dis*. 2005;9(4):276–282. doi: 10.1590/s1413-86702005000400002
34. Kwon HK, Choi GB, Huh JR. Maternal inflammation and its ramifications on fetal neurodevelopment. *Trends Immunol*. 2022;43(3):230–244. doi: 10.1016/j.it.2022.01.007
35. Graham AM, Rasmussen JM, Rudolph MD, et al. Maternal Systemic Interleukin-6 During Pregnancy Is Associated With Newborn Amygdala Phenotypes and Subsequent Behavior at 2 Years of Age. *Biol Psychiatry*. 2018;83(2):109–119. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.05.027
36. Bendix I, Miller SL, Winterhager E. Editorial: Causes and Consequences of Intrauterine Growth Restriction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:205. Published 2020 Apr 15. doi: 10.3389/fendo.2020.00205
37. Tao S, Du J, Chi X, et al. Associations between antenatal corticosteroid exposure and neurodevelopment in infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;227(5):759.e1–759.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2022.05.060
38. Lu J, Claud EC. Connection between gut microbiome and brain development in preterm infants. *Dev Psychobiol*. 2019 Jul;61(5):739–751. doi: 10.1002/dev.21806
39. Stewart CJ, Embleton ND, Marrs ECL, et al. Longitudinal development of the gut microbiome and metabolome in preterm neonates with late onset sepsis and healthy controls. *Microbiome*. 2017;5(1):75. Published 2017 Jul 12. doi: 10.1186/s40168-017-0295-1