

## Исследования обучения во сне: проблемы, достижения и перспективы

© А.Н. ПУЧКОВА

ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

### Резюме

В настоящее время установлена важная роль сна в консолидации памяти. Направление исследований обучения во сне опирается на гипотезу, что усвоение новой информации возможно и в состоянии сна. В статье представлен обзор статей, посвященных проблеме формирования новых следов памяти во сне, которые сохраняются в бодрствовании, а также пытающихся выявить механизмы такого обучения. Показана возможность ассоциативного условнорефлекторного, перцептивного и других форм обучения, среди которых преобладает имплицитное.

**Ключевые слова:** сон, обучение, память, консолидация памяти.

### Сведения об авторе:

Пучкова А.Н. — к.биол.н., с.н.с. лаб. нейробиологии сна и бодрствования Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия; e-mail: puchkovaan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2292-6475>; Researcher ID: G-1339-2017

### Как цитировать:

Пучкова А.Н. Исследования обучения во сне: проблемы, достижения и перспективы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4 вып. 2):8-14. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190428>

## Learning during sleep: pitfalls, advances and promises

© А.Н. ПУЧКОВА

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow; Russia

### Abstract

Sleep plays a crucial role in memory consolidation. Research dedicated to learning during sleep is based on a theory that new information can be also acquired in a sleep state. This review covers the studies that aim to form new memory traces during sleep that persist into wakefulness or try to uncover the mechanisms of such learning. The possibility of associative, perceptive and other forms of learning, primarily implicit learning, is shown.

**Keywords:** sleep, learning, memory, memory consolidation.

### Information about the authors:

Puchkova A.N. — e-mail: puchkovaan@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2292-6475>; Researcher ID: G-1339-2017

### To cite this article:

Puchkova AN. Research of learning during sleep: pitfalls, advances and promises. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4 вып 2):8-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20191190428>

Сон — быстро обратимое состояние, для которого характерны отсутствие сознания, сниженные активность и способность реагировать на внешние стимулы. Сон играет важную роль в консолидации памяти, а значит, в процессах обучения. Современные исследования посвящены конкретным механизмам, сопровождающим консолидацию памяти

на уровнях от молекул до активности всего мозга. В этих работах и построенных на них теориях предполагается обработка полученной ранее информации, хранящейся в кратковременной памяти. Вопрос «возможно ли обучение *de novo*, без опоры на ранее полученную информацию во сне» многие годы был дискуссионным.

**Автор, ответственный за переписку:** Пучкова Александра Николаевна — e-mail: puchkovaan@gmail.com

**Corresponding author:** Puchkova A.N. — e-mail: puchkovaan@gmail.com

В настоящее время важную роль сна для обучения объясняют две основные теории. Согласно теории активной консолидации, во время сна нейрональные комплексы коры головного мозга, участвовавшие в кодировании новой информации, реактивируются и реорганизуются для интеграции в долговременную память. Нейрональные репрезентации этих воспоминаний потенцируются и закрепляются. Гиппокампзависимая память тесно связана с процессами медленноволнового сна (non-rapid eye movement — NREM) и веретенами сна [1—3]. Теория синаптического гомеостаза обращает внимание на обратный процесс: общее снижение синаптической активности на сне. Репрезентации важных следов памяти подвергаются минимальному ослаблению, остальные связи возвращаются к исходному уровню. Это позволяет улучшить соотношение «сигнал—шум» в нейронных ансамблях и подготовить головной мозг к работе с новой информацией [4, 5].

Эти теории дополняют друг друга, но предполагают работу головного мозга как изолированной системы во время сна. Они обе указывают на то, что консолидация памяти будет препятствовать формированию новых воспоминаний. Однако мозг и во сне способен к обработке поступающих сенсорных сигналов, поскольку полная изоляция от внешней среды представляла бы огромный эволюционный риск. Ряд исследований, особенно появившихся в последнее десятилетие, указывает на возможность некоторых форм обучения. Механизмы и предел возможностей обучения во сне пока неясны, но авторы рассмотренных работ стараются интегрировать свои результаты с современным пониманием механизмов сна и консолидации памяти.

Представленный в настоящей статье обзор фокусируется на наиболее прямолинейных в понимании «обучения во сне» исследованиях: работах, в которых испытуемые во сне должны были усвоить какую-либо новую информацию, и это должно было отразиться на их реакциях или поведении.

В последние годы приобрел популярность и другой подход к манипулированию памятью во сне. Он направлен не на запоминание новой информации во сне, а на повышение эффективности предшествующего обучения. Это парадигма целевой реактивации памяти, в которой предполагается подкрепление сформированного в бодрствовании следа памяти предъявлением связанного с обучением непробуждающего «стимула-подсказки» во сне после сессии обучения. Этот подход показал эффективность в управлении декларативной, эмоциональной, процедурной памятью как в усилении, так и в ослаблении репрезентаций [6].

#### **Обучение во сне у новорожденных детей**

Способность к обучению во сне может быть тесно связана с возрастом и этапом развития головного

мозга. Для младенцев характерны специфические паттерны электроэнцефалограммы (ЭЭГ), структура сон—бодрствование и интенсивное усвоение информации об окружающем мире. Уже в первые дни жизни младенцы способны к запоминанию условных сигналов различной модальности и кросс-сенсорному ассоциативному обучению [7]. Спящие новорожденные могут различать просодически богатые звуки (интонации в речи, пении) и искаженную для минимизации просодических признаков речь. Реакции, вызываемые речью или пением, при регистрации магнитоэнцефалограммы, значительно ослабевают при уменьшении просодии речи [8]. Новорожденные спят значительную часть суток, и включение этого времени в период, когда возможно обучение, значительно расширяет возможности к раннему обучению и освоению ассоциаций.

Головной мозг младенца уже способен к достаточно сложной фонологической обработке, которая не исчезает и во сне. Регистрация ЭЭГ показала, что спящие новорожденные могут включить предъявляемую во сне информацию в обучение дифференцировке гласных звуков. Негативность рассогласования в вызванных потенциалах ЭЭГ на редкий звуковой стимул можно обнаружить и у бодрствующих, и у спящих младенцев даже в возрасте менее 7 сут. Новорожденным предъявляли один частый и два редких гласных звука вечером, затем утром [9]. Экспериментальной группе эти же звуки также предъявляли и во сне в течение 2,5—5 ч. Экспериментальная группа в отличие от не обучавшихся во сне детей и группы, обучавшейся другому набору звуков, научилась различать предъявляемый «фонетически сложный» редкий стимул от сходного с ним частого, а «более простой» редкий стимул вызывал сильнее выраженную негативность рассогласования утром. Этот эффект сохранялся минимум до следующего вечера. Обучение дискриминации звуков необходимо для усвоения речи, и путь аудиторного обучения во сне может быть значительно эффективнее у младенцев по сравнению со взрослыми [9]. В этом исследовании стимулы, которые слышали спящие, не были для них новыми, но различие между слышавшими звуки только вечером или вечером и во сне группами свидетельствует о дополнительном обучении во сне.

Спящие новорожденные способны и к ассоциативному обучению. В экспериментальной группе спящие дети в возрасте 1—2 сут обучались ассоциации «звуковой тон—поток воздуха на веко». Контрольной группе предъявляли такие же стимулы в тех же условиях, но в случайные моменты времени. Поток воздуха более чем в 90% случаев вызывает характерное движение закрытого века. В ходе обучения в экспериментальной группе наблюдался четырехкратный рост вероятности реакции века на тон — от 20 до 80%, в то время как в контрольной группе положительной

динамики не было. Таким образом, в ходе сна происходило обучение новой ассоциации стимулов [7].

Возможно, что способность младенцев к обучению является важным адаптивным механизмом. Сон новорожденных не так структурирован, как у взрослых, в первые годы жизни проходят критически важные периоды созревания сенсорных систем и обучения. Так что способность к эффективному обучению во сне может являться характеристикой раннего сенситивного периода и постепенно терять свою важность и снижаться с формированием взрослых паттернов сна и сопровождающих их процессов [10], хотя и не исчезать полностью.

### Обучение во сне у взрослого человека и животных

Возможность обучить спящего человека новым навыкам или знаниям давно привлекала внимание исследователей. Именно такой тип обучения обычно подразумевают, когда спрашивают о возможности «научиться чему-то во сне». Наиболее очевидным, наглядным и первым попавшим в фокус внимания ученых стал вопрос бессознательного усвоения новой информации в декларативной памяти с появлением новых эксплицитных знаний, обычно — новой для испытуемого вербальной информации. Вполне ожидаемо, что систематические научные исследования по этому вопросу начались достаточно рано.

В начале прошлого века стали появляться давшие надежду положительные результаты относительно запоминания новой озвученной информации спящим пациентом, однако уже в 50-е годы они были подвергнуты критике в отношении протоколов экспериментов, статистики и, что самое важное, присутствия самого сна в момент обучения. Применение методов анализа ЭЭГ показало, что способность воспроизвести предъявленную во сне информацию была связана с наличием альфа-ритма ЭЭГ в момент предъявления, а значит, происходило вне состояния нормального сна [11, 12]. Сходные результаты с запоминанием пар слов исключительно при наличии альфа-активности (активации) появлялись и в дальнейшем [13]. Если предъявление было в ненарушенную 2-ю стадию сна или быстрый сон, запоминание отсутствовало [14]. Исследования в этом направлении дают достаточно однозначный и повторяющийся от работы к работе ответ: запоминание новой эксплицитной вербальной информации спящим взрослым человеком без нарушения структуры сна невозможно.

Несмотря на стабильно отрицательные результаты в области активации и консолидации декларативной памяти без выхода из состояния сна, исследователи работали и с другими подходами, для которых удалось продемонстрировать принципиальную возможность обучения без прерывания сна.

Первой была обнаружена возможность простого ассоциативного обучения. Ранние работы воспроизвели классические парадигмы условнорефлекторно-

го обучения. Спящие обучались связи звука и электрического шока. Реакцией на стимул было изменение частоты сердечных сокращений, и эффект был более выражен для NREM-сна по сравнению со 2-й стадией [15]. Новые работы расширили понимание возможности усвоения невербальной информации, причем эффективность запоминания зависела от стадии сна.

Новая серия исследований в данной области, во многом возродившая интерес к этой теме, началась в 2010 г. В 2012 г. вышла статья [17], подтвердившая принципиальную возможность запоминания новых ассоциаций во сне. Использовалась новая комбинация стимулов: звуковой тон и запах, а результат обучения оценивался по реакции приноживания — углубления вдоха в ответ на появление запаха. Ранее эта же группа исследователей показала [16], что ряд запахов, в восприятии которых участвует только обонятельный нерв (нетригеминальных запахов), не имеет пробуждающего эффекта при предъявлении во сне, но вызывает непровольную реакцию приноживания. При этой реакции вдох в ответ на приятные запахи был больше по объему, чем на неприятные, и служил невербальной сенсорной реакцией, которая сохранялась и во сне. Исследователи сочетали разные звуковые тоны с приятными и неприятными нетригеминальными запахами, предъявляя пары стимулов во время ночного сна. Если на предъявление стимулов наблюдалась ЭЭГ-активация, то такие данные не включались в анализ. В процессе ночного сна можно было наблюдать кривые обучения в реакции на предъявление звуков: с ростом объема вдоха на звук, ассоциированный с приятным запахом, и снижением объема вдоха на звук, ассоциированный с неприятным запахом.

Различия в реакциях на запахи и звуки наблюдались и в сне с быстрыми движениями глаз (rapid eye movement — REM), и в NREM-сне. Причем реакция на тоны была более выражена в REM-сне. Различие в объеме вдоха в ответ на звук сохранялось и после пробуждения, хотя испытуемые не помнили процесса обучения, а в необученной контрольной группе различий во вдохе после предъявления тонов не было. Эффект обучения был эффективен после пробуждения, если обучение шло в NREM-сон; если стимулы предъявляли в REM-фазу, реакции не сохранялись в бодрствовании. Эти результаты указывают на успешное имплицитное обучение новой ассоциации звук—запах во сне и частичный перенос памяти из сна в бодрствование [17].

В 2014 г. была опубликована статья [18] той же группы авторов, посвященная долговременным поведенческим эффектам имплицитного ассоциативного обучения во сне. Курильщики прошли ассоциативное обучение: запах сигарет—неприятный запах (сульфид аммония или гнилая рыба в непробуждающей концентрации). Запах сигарет подкреплял-

ся неприятным запахом в  $\frac{2}{3}$  предъявлений, в контрольной группе подавали только неприятный запах. Предъявление велось в бодрствовании, во 2-й стадии сна или REM-фазе. Дополнительная «необученная» контрольная группа получала стимулы в случайном порядке во 2-й стадии сна. При пробуждении или активации стимуляция прекращалась. Спящие и бодрствующие реагировали на запах уменьшением первого вдоха после появления запаха, что подтверждало наличие сенсорной обработки.

Имплицитное обучение имело долговременный поведенческий эффект: пациенты групп, которые обучались во сне, не помнили факта предъявления стимулов, но снизили потребление сигарет в течение 7 сут после обучения по сравнению с 7 сут до него, особенно при обучении во 2-й стадии сна. Эффект был более выражен в первые 3 сут после обучения. У пациентов группы, обучавшейся в бодрствовании (эксплицитное обучение), и «необученного» контроля такого эффекта не наблюдалось. Таким образом, одна ночь имплицитного ассоциативного обучения во время сна имела выраженный долговременный поведенческий эффект [18].

Результаты исследований показывают возможность ассоциативного обучения во сне, но какие механизмы обеспечивают ее, остается неясным. Новое исследование [19] продолжило начатое направление, авторы изучали активность головного мозга в процессе ассоциативного обучения. Пациенты обучались ассоциации «тон (400 или 1200 Гц) — запах (приятный—неприятный)» во время NREM- или REM-сна, оценка обучения шла по объему вдоха в ответ на предъявление звука без запаха. Наблюдалось увеличение мощности дельта- и сигма-ритмов в ответ на «неприятный» тон по сравнению с «приятным» в NREM-фазе, однако в REM-фазе сна различий в тета-ритме, ожидаемых авторами по результатам других исследований, обнаружить не удалось. Таким образом, усвоенные во сне ассоциации влияли на вызванную условными стимулами медленно-волновую активность и веретена NREM-сна, которые считаются тесно связанными с процессами памяти. Эти реакции не были обусловлены частотой тона как таковой. Вызванное условным стимулом изменение дельта-ритма во сне оказалось ассоциировано с выраженностью реакции принюхивания на условный звук. Чем сильнее была дельта-активность, тем более была выражена реакция после пробуждения. Во время NREM-сна выраженность вызванного дельта-ритма имела негативную корреляцию с реакцией принюхивания на «неприятный» звук и не коррелировала с принюхиванием на «приятный» звук, что указывает на более выраженное обучение в ответ на неприятный стимул. Наблюдаемое резкое изменение связей дельта-ритма и поведения во сне и бодрствовании (реакции принюхивания во сне и утром не коррелировали между собой) указывает на процессы

консолидации, которые протекают после периода обучения, но до пробуждения.

Параллельно с этой серией работ было проведено еще одно исследование [21], показавшее возможность как формирования, так и подавления новых следов памяти во сне в зависимости от фазы сна и используемое перцептивное обучение. Применялась парадигма узнавания ранее услышанных сегментов шума, в рамках которой пациенты должны были распознавать повторяющиеся сегменты шума, возникающие на фоне белого шума. Эффективность узнавания растет с длительностью предъявления искомого стимула, а произвольное внимание — не обязательно [20], поэтому данная парадигма хорошо подходила для пассивного обучения во сне. Вечером пациенты должны были различать простой шум и повторяющиеся сегменты шума. Они засыпали, выполняя задание, и во время сна им начинали предъявлять еще два набора по пять паттернов из разных повторяющихся сегментов: в NREM- и REM-сне соответственно.

И в бодрствовании, и во сне наблюдалась вызванная активность ЭЭГ в ответ на повторяющиеся сегменты, и, хотя характеристики и динамика ответов отличались в разных стадиях, это свидетельствует об успешной обработке и распознавании сегментов в обоих состояниях. Утром пациенты снова выполняли задачу выделения повторяющихся сегментов, в то время как им предъявляли новые стимулы, а также проигрывавшиеся вечером, в REM- и NREM-фазах. В начале утреннего теста пациенты в ранней степени эффективно узнавали сегменты, предъявленные вечером или в REM-сне, и плохо распознавали новые и предъявленные в NREM-фазе сегменты. В ходе тестирования происходило перцептивное обучение, и узнавание новых сегментов улучшалось, а предъявленных в NREM-сне оставалось низким. Для REM-сна эффективность обучения положительно коррелировала с количеством стимулов, попавших на период фазического REM-сна. Для 2-й стадии сна эффективность обучения положительно коррелировала с количеством фронтальных веретен в период обучения. Эффективность обучения снижалась с ростом доли 3-й стадии сна, а в вызванной активности с ростом дельта-активности в рамках цикла сна уменьшалось различие между целевым и нераспознаваемым пациентом референтным сегментом шума.

Таким образом, в этой работе была показана возможность формирования новых репрезентаций сложных звуковых стимулов и принципиальное различие стадий сна в возможностях формирования или подавления новых следов памяти. Механизмы самого перцептивного обучения еще не до конца ясны, но было показано вовлечение структур гиппокампа и предполагается включение базовых нейропластических процессов.

Имплицитное обучение, видимо, не блокируется во сне так жестко, как эксплицитное. На это ука-

зывает и исследование 2016 г. [22], посвященное имплицитному запоминанию предъявленных во сне слов. Пациенты должны были различать слова и псевдослова, нажимая на кнопки правой или левой рукой. Выполняя это задание, они засыпали. Такой подход приводил к сохранению высокого уровня обработки сигнала и во сне. Вечером, до засыпания, им предъявляли первый набор слов, после перехода ко 2-й и 3-й стадиям сна — второй набор (при активации переключались на первый набор). Во время сна наблюдались дифференцированные латерализованные вызванные реакции ЭЭГ на слова и псевдослова, соответствующие руке, которой должна была быть нажата кнопка. Это подтверждало сохранение высокоуровневой обработки и подготовку реакции во сне.

После пробуждения предъявлялись старые наборы и третий новый набор слов, и пациент должен был указать, слышал он новое слово или старое, и насколько он в этом уверен. Утром пациенты в большинстве случаев не узнавали предъявленные во сне слова, и в целом уровень ошибок распознавания и уверенности в том, что слово новое, совпадал с таковым для новых слов, что говорит об отсутствии эксплицитной памяти о словах. Предъявленные вечером слова в большинстве случаев и с высокой уверенностью распознавались как старые. Однако, если пациенты считали слово из второго набора старым, то их уверенность в этом была выше, чем для «старого» слова из третьего набора. Различия между словами второго и третьего наборов наблюдались и в вызванной активности ЭЭГ в форме «центропаритальной негативности» около 500 мс после предъявления даже в случаях, когда пациент распознавал это слово как новое. Авторы считали это признаками имплицитной памяти о предъявленных во сне словах [22].

К настоящему моменту можно сказать, что некоторые формы обучения во сне для человека возможны, хотя пока сложно говорить о систематизации подходов и результатов. Работы, в которых были получены положительные результаты, перечислены в **таблице**. Однако, изучение обучения во сне не ограничивалось исследованиями с участием людей. Эксперименты на животных также позволили использовать широкий круг подходов к формированию следа памяти и достаточно сложных форм обучения.

Условнорефлекторное обучение было показано на крысах [23]. Во сне им осуществлялась выработка условного рефлекса второго порядка: связи звукового тона и электрокожной стимуляции уха, которая ранее служила как условный сигнал подачи электрического импульса на пол во время лакания воды. Животные проходили обучение второго порядка либо в бодрствовании, либо во REM- или NREM-сне. Мерой эффективности обучения являлось подавление лакания воды при подаче условного стимула второго порядка. Обучение в обеих стадиях сна оказалось эффективно, хотя эффект был менее выражен, чем

для бодрствования, он также сохранялся в течение 3 сут тестирования.

Формирования эксплицитной памяти у мышей во сне удалось добиться путем инвазивной стимуляции [24]. Клетки места — группа клеток гиппокампа, активирующихся при попадании животного в определенное место в пространстве. Существует привязка «клетка—область пространства», поэтому они служат для построения когнитивной карты окружения, а их реактивация во сне считается частью процесса консолидации пространственной памяти. Мыши получали положительное подкрепление — стимуляцию медиального пучка переднего мозга, при спонтанной активации определенной клетки места, для которой уже была известна привязка к пространству. Это создавало искусственную имитацию задания по формированию предпочтительного места, которое, по современным представлениям, опирается на эксплицитную гиппокампзависимую память. Стимуляция проводилась бодрствующим или спящим животным. Во время сна большая часть стимулов приходилась на NREM-сон и пропорционально значительная часть — на периоды острых волн (sharp wave ripples), паттернов осцилляции, связанных с консолидацией памяти.

После стимуляции в любом состоянии у животных появлялось ярко выраженное поведенческое предпочтение подкрепленного места, связанного со стимуляцией. Кроме возможности обучения, эта работа подтверждает теорию о реактивации пространственной памяти и сохранении пространственной кодировки клетками места во сне.

Несмотря на новые успехи, небольшое количество работ, посвященных обучению во сне, и отсутствие глубокого понимания связи стадий сна, процессов консолидации различных типов памяти и степени обработки сигналов разной модальности в спящем головном мозге пока не позволяют создать схему взаимодействия этих факторов. Возможно вычленение некоторых закономерностей, которые могут послужить основой для новых исследований. Можно обратить внимание, что успешные случаи обучения во сне касаются в основном имплицитных типов памяти: формирования способности к различению звуков, условнорефлекторных ассоциаций, распознавания старых и новых стимулов при отсутствии эксплицитного осознания самого факта обучения в тех работах, где это уточнялось.

### Специфика механизмов обучения во сне

Сон традиционно рассматривается как состояние, способствующее консолидации памяти, а не кодированию новых следов [4, 25]. Однако примеры успешного усвоения новой информации во сне показывают, что эти пути не полностью заблокированы. Для некоторых случаев это объясняется эффективным обходом сенсорных блоков путем представления ольфакторной информации [17, 18], которая

**Работы, продемонстрировавшие успешное обучение во сне у человека с указанием типа обучения, стимулов, регистрируемых реакций, выбранных для обучения состояний и эффективности обучения в них**

**Publications demonstrating successful learning during sleep in human subjects**

| Обучение                                      | Стимул                     | Реакция                                                    | Эффективность обучения в бодрствовании        | Примечание                                                                           | Публикация                             |
|-----------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Перцептивное, различение звуков               | Звуки речи                 | ВП ЭЭГ                                                     | Б+<br>Сон+<br>Б-                              | Новорожденные. Во сне шло дополнительное обучение                                    | M. Cheour и соавт., 2002 [9]           |
| Ассоциативное                                 | Звук—поток воздуха на веко | Движение века                                              |                                               | Новорожденные. Реакции только во сне, есть кривая обучения во сне                    | W. Fifer и соавт., 2010 [7]            |
| Ассоциативное                                 | Звук—электрический шок     | Изменение ЧСС                                              | 2-я, 3-я стадии +<br>3-я стадия >2-й стадии   |                                                                                      | K. Ikeda и соавт., 1996 [15]           |
| Ассоциативное                                 | Звук—запах                 | Объем вдоха                                                | REM-<br>NREM+                                 | Во сне реакции в REM > NREM                                                          | A. Arzi и соавт., 2010 [16]            |
| Ассоциативное                                 | Запах сигарет—запах        | Потребление сигарет                                        | Б-<br>REM+<br>2-я стадия+<br>2-я стадия > REM |                                                                                      | A. Arzi и соавт., 2014 [18]            |
| Ассоциативное                                 | Звук—запах                 | Объем вдоха, ритмы ЭЭГ                                     | NREM+                                         | Рост дельта- и сигма-ритмов в NREM на «неприятный» запах                             | A. Canales-Johnson и соавт., 2018 [19] |
| Перцептивное                                  | Зацикленные сегменты шума  | Вызванная активность ЭЭГ, обнаружение стимулов в шуме      | Б, REM+<br>NREM±<br>2-я стадия >3-й стадии    | Утром ослаблено запоминание ранее предъявленных в NREM стимулов                      | T. Andrillon и соавт., 2015 [20]       |
| Перцептивное, узнавание старых/новых стимулов | Слова, псевдослова         | Узнавание старого стимула, уверенность в узнавании, ВП ЭЭГ | Б+<br>Сон±                                    | Имплицитное запоминание во сне влияет на ВП ЭЭГ и уверенность в опознании части слов | T. Andrillon и соавт., 2016 [22]       |

*Примечание.* ВП ЭЭГ — вызванные потенциалы ЭЭГ; ЧСС — частота сердечных сокращений; Б — бодрствование; «-» — эффект обучения отсутствует; «±» — эффект обучения ограничен или слабо выражен; «+» — эффект обучения присутствует; «>» — эффект обучения более выражен после одного состояния по сравнению с другим.

*Notes.* Learning type, stimuli, measured reactions, learning efficiency when awake are shown. EEG ERP — EEG event-related potentials, HR — heart rate, W — wakefulness, «-» — learning effect is absent, «±» — learning effect is limited or small, «+» — learning effect is present, «>» — learning effect in one state is more pronounced than in another.

не проходит через таламический переключатель, что может обусловить особый статус запахов, воспринимаемых во сне [26]. Обнаружение вызванных стимулами потенциалов и ритмов ЭЭГ в описанных выше работах свидетельствует, что и для звуков сенсорный барьер сна не является непреодолимым.

Понимание, почему стадии сна так различаются по возможностям сенсорной обработки внешних сигналов и обучения в различных парадигмах, могло бы пролить свет на вопрос их роли в формировании и консолидации памяти. Одной из причин такого резкого различия в эффективности обучения может быть изменение уровня нейромедиаторов, происходящее при смене стадий сна, например сильного снижения уровня ацетилхолина в NREM-сне [27]. Возможно, что рекрутированная новым стимулом в глубоком сне сеть нейронов сохраняет супрессированное состояние и в бодрствовании, что проявляется в подавлении запоминания данного стимула. Изменение нейробиохимического статуса головного мозга тесно связано с пластическими процессами, которые активно продолжаются во время сна. В разных стадиях преобладает потенциация или уменьшение синаптиче-

ских связей. Возможно, обнаруженное отсутствие перцептивного обучения в глубоком NREM-сне [21] является отражением процесса ослабления синаптических связей.

Традиционно REM-сон считается достаточно «изолированным» состоянием, в котором головной мозг малочувствителен к внешним стимулам, и эндогенные процессы соревнуются с внешними сигналами. В таком случае способность к запоминанию стимулов в этом состоянии должна отсутствовать. Однако деление этой стадии на фазический и тонический сон может разрешить возникшее противоречие. В состоянии тонического REM-сна чувствительность к сенсорной информации выше [28, 29], и периоды тонического REM-сна были ассоциированы с эффективным обучением [21]. С другой стороны, в парадигмах ассоциативного обучения с ольфакторными стимулами перенос эффектов обучения в последующее бодрствование был слабее, чем во 2-й стадии, что может быть связано с механизмами быстрого забывания связанных с REM-сном воспоминаний [30].

Обучение в NREM-сне, которое наблюдалось в исследованиях с участием людей и в экспериментах

на животных, отвечает современным представлениям о важной роли этой стадии в целом и отдельных осцилляторных феноменов (дельта-волн, веретен) в консолидации памяти [1]. Видимо, прошедшая сенсорный барьер информация извне также подвергается консолидации.

В целом тема обучения во сне сейчас переживает ренессанс. Это направление исследований укладывается в более общий тренд привлечения сна для улучшения когнитивных функций [31]. Проводятся эксперименты, позволяющие очертить возможные типы обучения, допустимые и оптимальные периоды стимуляции, модальность стимулов. Пожалуй, первоочередной является задача систематизации связей стадий сна, типов обучения и обеспечивающих их меха-

низмов. Современные методы позволяют выявить тонкости реакций спящего головного мозга на стимулы, а эксперименты на животных в перспективе позволят оценить лежащие в их основе нейрофизиологические процессы. Парадигмы имплицитного обучения могут заинтересовать специалистов по этому типу памяти, а в перспективе и найти практическое применение. И хотя тема «обучение во сне» многие годы встречала скепсис ученых, в перспективе она может расширить наше понимание работы процессов восприятия, внимания, памяти и обучения.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Born J, Rasch B, Gais S. Sleep to Remember. *Neurosci.* 2006;12(5):410-424. <https://doi.org/10.1177/1073858406292647>
- Inostroza M, Binder S, Born J. Sleep-dependency of episodic-like memory consolidation in rats. *Behav Brain Res.* 2013;237:15-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.09.011>
- Sutherland GR, McNaughton B. Memory trace reactivation in hippocampal and neocortical neuronal ensembles. *Curr Opin Neurobiol.* 2000;10(2):180-186. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00079-9](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00079-9)
- Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron.* 2014;81(1):12-34. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.12.025>
- Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev.* 2006;10(1):49-62. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002>
- Schouten DI, Pereira SIR, Tops M, Louzada FM. State of the art on targeted memory reactivation: Sleep your way to enhanced cognition. *Sleep Med Rev.* 2017;32:123-131. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.04.002>
- Fifer WP, Byrd DL, Kaku M, Eigsti IM, Isler JR, Grose-Fifer J, Tarullo AR, Balsam PD. Newborn infants learn during sleep. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107(22):10320-10323. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005061107>
- Sambeth A, Ruohio K, Alku P, Fellman V, Huotilainen M. Sleeping newborns extract prosody from continuous speech. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(2):332-341. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.144>
- Cheour M, Martynova O, Näätänen R, Erkkola R, Sillanpää M, Kero P, Raz A, Kaipio ML, Hiltunen J, Aaltonen O, Savela J, Hämäläinen H. Speech sounds learned by sleeping newborns. *Nature.* 2002;415(6872):599-600. <https://doi.org/10.1038/415599b>
- Scher MS. Ontogeny of EEG-sleep from neonatal through infancy periods. *Sleep Med.* 2008;9(6):615-636. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.08.014>
- Simon CW, Emmons WH. Learning during sleep? *Psychol Bull.* 1955;52(4):328-342. <https://doi.org/10.1037/h0043733>
- Emmons WH, Simon CW. The Non-Recall of Material Presented during Sleep. *Am J Psychol.* 1956;69(1):76. <https://doi.org/10.2307/1418117>
- Tani K, Yoshii N. Efficiency of verbal learning during sleep as related to the EEG pattern. *Brain Res.* 1970;17(2):277-285. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(70\)90082-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(70)90082-X)
- Wood JM, Bootzin RR, Kihlstrom JF, Schacter DL. Implicit and Explicit Memory for Verbal Information Presented During Sleep. *Psychol Sci.* 1992;3(4):236-239. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.1992.tb00035.x>
- Ikeda K, Morotomi T. Classical Conditioning During Human NREM Sleep and Response Transfer to Wakefulness. *Sleep.* 1996;19(1):72-74. <https://doi.org/10.1093/sleep/19.1.72>
- Arzi A, Sela L, Green A, Givaty G, Dagan Y, Sobel N. The Influence of Odorants on Respiratory Patterns in Sleep. *Chem Senses.* 2010;35(1):31-40. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp079>
- Arzi A, Shedlesky L, Ben-Shaul M, Nasser K, Oksenberg A, Hairston IS, Sobel N. Humans can learn new information during sleep. *Nat Neurosci.* 2012;15(10):1460-1465. <https://doi.org/10.1038/nn.3193>
- Arzi A, Holtzman Y, Samnon P, Eshel N, Harel E, Sobel N. Olfactory aversive conditioning during sleep reduces cigarette-smoking behavior. *J Neurosci.* 2014;34(46):15382-15393. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12291-14.2014>
- Canales-Johnson AF, Bekinschtein TA, Arzi A. *Neural signatures of classical conditioning during human sleep.* 2018. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/372037v1> <https://doi.org/10.1101/372037>
- Andrillon T, Kouider S, Agus T, Pressnitzer D. Perceptual Learning of Acoustic Noise Generates Memory-Evoked Potentials. *Curr Biol.* 2015;25(21):2823-2829. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.09.027>
- Andrillon T, Pressnitzer D, Léger D, Kouider S. Formation and suppression of acoustic memories during human sleep. *Nat Commun.* 2017;8(1):179. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00071-z>
- Andrillon T, Kouider S. Implicit memory for words heard during sleep. *Neuroscience of Consciousness.* 2016;1:14. <https://doi.org/10.1093/nc/niw014>
- Hennevin E, Hars B. Second-order conditioning during sleep. *Psychobiology.* 1992;20(2):166-176.
- de Lavilléon G, Lacroix MM, Rondi-Reig L, Benchenane K. Explicit memory creation during sleep demonstrates a causal role of place cells in navigation. *Nat Neurosci.* 2015;18(4):493. <https://doi.org/10.1038/nn.3970>
- Hennevin E, Huetz C, Edeline J-M. Neural representations during sleep: From sensory processing to memory traces. *Neurobiol Learn Mem.* 2007;87(3):416-440. <https://doi.org/10.1016/J.NLM.2006.10.006>
- Plailly J, Howard JD, Gitelman DR, Gottfried JA. Attention to Odor Modulates Thalamic Cortical Connectivity in the Human Brain. *J Neurosci.* 2008;28(20):5257-5267. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5607-07.2008>
- Ковальзон В.М. *Основы сомнологии: физиология и нейрохимия цикла «бодрствование—сон».* М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2011. Kovalzon VM. *Osnovy somnologii: fiziologiya i neirokhimiya tsikla «boдрstovanie—son».* М.: BINOM. Laboratoriya znaniy; 2011. (In Russ.).
- Ermis U, Krakow K, Voss U. Arousal thresholds during human tonic and phasic REM sleep: Phasic and tonic REM sleep. *J Sleep Res.* 2010;19(3):400-406. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00831.x>
- Sallinen M, Kaartinen J, Lyytinen H. Processing of auditory stimuli during tonic and phasic periods of REM sleep as revealed by event-related brain potentials. *J Sleep Res.* 1996;5(4):220-228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1996.00220.x>
- Nir Y, Tononi G. Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. *Trends Cogn Sci.* 2010;14(2):88-100. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.12.001>
- Diekelmann S. Sleep for cognitive enhancement. *Front Syst Neurosci.* 2014;8:46. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00046>

Поступила 14.02.19

Received 14.02.19

Принята к печати 29.03.19

Accepted 29.03.19