

Бензодиазепины и лиганды BZD-сайта GABA-A

Механизм позитивной аллостерической модуляции, субъединичная селективность, исторические аналоги и теоретическое de novo конструирование «лучшего бензодиаземина»

Систематический синтез литературы и теоретический медицинско-химический анализ молекулярной мишени, реестра одобренных препаратов, «кладбища» субъединично-селективных кандидатов и соотношения польза : зависимость.

Июнь 2026

Материал носит образовательный характер. Не является назначением, инструкцией по применению или рекламой рецептурных/контролируемых препаратов. Бензодиазепины и родственные средства в РФ — рецептурные психотропные вещества, подлежащие предметно-количественному учёту (ПКУ). Решение о начале, продолжении и особенно **отмене** принимает только лечащий врач; резкая самостоятельная отмена опасна (судороги, делирий). 18+.

Аннотация

Бензодиазепины (БЗД) и родственные лиганды бензодиазепинового сайта рецептора GABA-A составляют один из наиболее широко применяемых классов психотропных средств, однако их клиническая ценность неотделима от классовых даунсайдов: толерантности, физической зависимости, потенциально жизнеугрожающего синдрома отмены, седации, антероградной амнезии и синергического угнетения дыхания при сочетании с опиоидами. Настоящая работа представляет систематический синтез современной литературы по молекулярной мишени, субъединичной фармакологии и пятидесятилетней истории попыток разделить пользу и вред «на уровне мишени». Мишень охарактеризована на уровне отдельных аминокислотных остатков по криоэлектронным структурам (PDB 6HUP, 6HUO, 6HUK): БЗД-сайт расположен на межсубъединичном интерфейсе $\alpha(+)/\gamma 2(-)$, а действие реализуется как ГАМК-зависимая позитивная аллостерическая модуляция (рост частоты открытий канала со встроенным «потолком»). Описаны две ортогональные оси управления профилем — субъединичная ($\alpha 1$ против $\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$) и эффективность (полный $\rightarrow$ частичный $\rightarrow$ антагонист $\rightarrow$ инверсный агонист). Систематизирован реестр одобренных препаратов с РФ-статусом и обширное «кладбище» субъединично-селективных кандидатов (программы Merck, Roche, AstraZeneca, β -карболины, циклопирролоны, частичные агонисты). Восемь теоретических *de novo* стратегий проведены через адверсариальную критику; большинство отклонены как воспроизводящие известные тупики. Главный вывод: на уровне мишени БЗД-сайт обладает более мощным рычагом разделения пользы и вреда, чем габапентиноиды, но за полвека ни один субъединично- или эффективностно-селективный анксиолитик не был зарегистрирован на Западе. Ключевыми «капканами» остаются токсикология химического каркаса (печень, хрусталик), низкий человеческий порог $\alpha 1$ -седации (MRK-409: седация при $\sim 11\%$ $\alpha 1$ -эффективности) и потолок частичного агониста. Работа носит теоретический характер; *de novo* конструкции — гипотезы без экспериментальной валидации.

1. Введение

Бензодиазепины — класс психотропных средств, чья молекулярная мишень была установлена раньше, чем во многих других областях психофармакологии, а структурная биология последних лет позволила увидеть её на уровне отдельных аминокислотных контактов. Мишенью является ионотропный рецептор GABA-A — гетеропентамер семейства Cys-loop с типичной синаптической стехиометрией $2\alpha : 2\beta : 1\gamma$ (чаще всего $\alpha 1\beta 2\gamma 2$), формирующий центральную пору для анионов (преимущественно Cl^-). Эндогенная γ -аминомасляная кислота (ГАМК) связывается на двух межсубъединичных интерфейсах $\beta(+)/\alpha(-)$, открывает канал, что приводит к входу Cl^- , гиперполяризации или шунтирующему торможению и снижению возбудимости нейрона.

Бензодиазепины не действуют на ГАМК-сайт. Их сайт — «третий» интерфейс, расположенный на внеклеточном домене между $\alpha(+)$ и $\gamma 2(-)$ субъединицами; он структурно гомологичен ГАМК-сайтам, но «зеркален». Принципиально, что для бензодиазепиновой чувствительности обязательна $\gamma 2$ -субъединица, а её единственная копия делает БЗД-сайт стехиометрически уникальным. Бензодиазепины являются позитивными аллостерическими модуляторами (РАМ): они не открывают канал самостоятельно, а повышают аффинность рецептора к ГАМК и усиливают ГАМК-индуцированный ток. Отсюда — встроенный «потолок» эффекта (нет ГАМК — нет действия), составляющий основу относительной безопасности БЗД при изолированной передозировке.

Клиническая ценность класса определяется этим механизмом: потенцирование торможения в лимбических структурах и миндалине даёт анксиолитический эффект, усиление общего торможения — противосудорожный эффект и купирование эпилептического статуса, действие на восходящие системы — гипноз и седацию. БЗД применяются при тревожных расстройствах, эпилепсии, для премедикации и процедурной седации, при

алкогольной абстиненции. Однако каждый из этих эффектов сопровождается классовыми проблемами, вытекающими из того же РАМ-механизма: толерантностью (дифференциальной — к седации быстрой, к анксиолитическому эффекту медленной), физической зависимостью, формирующейся за дни–недели даже в терапевтических дозах, синдромом отмены (рикошет тревоги и бессонницы, тремор, в тяжёлых случаях судороги и делирий), седацией, антероградной амнезией, повышенным риском падений и переломов у пожилых, а также — критически — синергическим угнетением дыхания при сочетании с опиоидами, алкоголем и другими депрессантами ЦНС. Последнее стало предметом класс-широкого предупреждения FDA (boxed warning, 2016) о приблизительно четырёхкратном росте смертности при ко-назначении с опиоидами.

Центральная научная проблема, которой посвящена работа, формулируется так: можно ли разделить пользу (анксиолитическую) и вред (седацию, амнезию, подкрепление, зависимость) на уровне самой молекулярной мишени, а не только за счёт фармакокинетики? Работа систематизирует молекулярную основу этого вопроса, реестр существующих препаратов, полувекую историю неудачных попыток и теоретические границы конструирования «идеального» анксиолитика.

2. Материалы и методы

Настоящая работа является **теоретической**: она не содержит результатов лабораторных (wet-lab) экспериментов, доклинических или клинических исследований, выполненных авторами. Все приводимые данные, числовые значения, идентификаторы структур и факты заимствованы из опубликованной литературы; авторский вклад состоит в систематизации, критическом анализе и теоретическом моделировании.

Использованы следующие методы.

AI-ассистированный систематический синтез литературы. Источники по молекулярной структуре (криоэлектронная микроскопия GABA-A), субъединичной фармакологии (knock-in-модели), реестру одобренных препаратов, истории разработки субъединично-селективных кандидатов и регуляторному статусу собирались итеративно — с многократным возвратом к архивным программам вплоть до исчерпания доступных первоисточников («итеративная архивная раскопка»). Особое внимание уделено забытым, невыпущенным и снятым с разработки соединениям, описание которых рассеяно по патентам, ранним клиническим отчётам и обзорам.

Многоагентный фактчекинг и adversarial red-team. Каждый фактический блок проверялся на предмет распространённых ошибок и недопустимых утверждений. В результате скорректированы, в частности, тезисы о причинно-следственной связи БЗД с деменцией (только «ассоциация описана, причинность не доказана»), о «печёночной безопасности» класса (опровергнута случаями alpidem и osinaplon), о селективности клобазама (аффинная ≠ функциональная) и о структурной интерпретации флумазенила (различие конформаций 6D6U/6D6T лежит в трансмембранном домене, а не в ECD-кармане).

Теоретическое de novo конструирование по стратегиям. Восемь стратегий направленного дизайна нового хемотипа (плюс дополнительные gap-стратегии и soft-drug) проработаны на уровне фармакофора и предполагаемых контактов с карманом, после чего каждая прошла независимую адверсариальную критику с защитой от self-enhancement- и length-bias. Вердикты критика приводятся честно; большинство гипотез отклонены или понижены до учебных кейсов именно потому, что воспроизводят известные тупики под новой терминологией.

Ограничение метода. Все de novo конструкции (раздел 6) — гипотетические, не существующие молекулы без экспериментальной валидации. Любые заявления о преимуществах исследуемых кандидатов (darigabat, KRM-II-81 и др.) над классическими БЗД у человека являются заявленной целью дизайна, а не доказанным клиническим фактом.

3. Молекулярный механизм действия лигандов BZD-сайта

3.1. Архитектура рецептора и локализация сайта

GABA-A-рецептор — гетеропентамер; канонический изоформ $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ имеет расположение субъединиц по часовой стрелке $\beta-\alpha-\beta-\alpha-\gamma$ (при взгляде из синапса). Каждая субъединица состоит из крупного внеклеточного β -сэндвича (ECD) и четырёх трансмембранных спиралей M1–M4, причём M2 выстилает хлорный канал. Все ортостерические и аллостерические сайты лежат на межсубъединичных интерфейсах ECD — в так называемой «ароматической коробке», построенной по принципу principal(+)/complementary(–). Два сайта ГАМК расположены на интерфейсах $\beta 2(+)/\alpha 1(-)$, а единственный БЗД-сайт — на уникальном интерфейсе $\alpha 1(+)/\gamma 2(-)$, где α даёт principal-петли A/B/C, а $\gamma 2$ — complementary-петли D/E/F.

3.2. Карман на уровне остатков и несущие контакты

Структурная биология (Masiulis et al., 2019, Nature — PDB 6HUP/6HUO/6HUK) и картирование остатков позволяют выделить «несущие» контакты кармана. Молекулярной основой (не)чувствительности служит консервативный гистидин (His101 в нумерации $\alpha 1$, $\approx$ His102 с сигнальным пептидом): он присутствует в $\alpha 1/\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$, но замещён аргинином в $\alpha 4/\alpha 6$, что делает последние диазепам-нечувствительными.

Остаток	Субъединица / петля	Роль	Эффект мутации
His101	$\alpha 1$, Loop A (principal +)	Главная детерминанта чувствительности; п-стэкинг/координация с диазепиновым кольцом; галогенная связь 7-Cl с бэкбоном	His→Arg в $\alpha 4/\alpha 6$ → полная БЗД-нечувствительность
Tyr159	$\alpha 1$, Loop B	Дно ароматической коробки, п-стэкинг	Резкое снижение модуляции
Tyr209/Tyr210	$\alpha 1$, Loop B/C	Стенка коробки, п-стэкинг с пендантным фенилом («две критические тирозины»)	Убивают и связывание, и эффект
Thr206	$\alpha 1$, Loop C	Водородная связь с карбонильным кислородом; подвижная «крышка»	Снижение аффинности
Phe77	$\gamma 2$, Loop D (complementary –)	п-стэкинг с диазепиновым ядром	Снижение аффинности
Met130	$\gamma 2$, Loop E	Гидрофобный контакт с пендантом/Cl	Детерминанта формы кармана
Thr142, Arg144	$\gamma 2$, Loop E	Полярные контакты	Модулируют аффинность

3.3. Позы лигандов и PDB-структуры

В структуре с диазепамом (6HUP) бициклическое ядро обращено «лицом» к $\alpha 1$ -стенке (His101/Tyr159/Tyr209), 5-фенил-пендант входит в $\gamma 2$ -карман (Phe77/Met130), а 7-Cl образует галогенную связь с бэкбоном His101/102. Алпразолам (6HUO) занимает геометрию ядра триазольным кольцом, добавляя полярные контакты и чуть сдвигая позу. Флумазенил (6HUK) — имидазобензодиазепин в сдвинутой позе; ключевое отличие в том, что он не закрывает Loop C так, как агонист-РАМ.

PDB	Состав	Лиганды	Что показывает
6HUP	$\alpha 1\beta 3\gamma 2L$	ГАМК + диазепам	Поза классического БЗД, ECD-сайт
6HUO	$\alpha 1\beta 3\gamma 2L$	ГАМК + алпразолам	Поза триазоло-БЗД
6HUK	$\alpha 1\beta 3\gamma 2L$	ГАМК + флумазенил	Антагонист; Loop C не закрыт
6X3X / 6X3Z	$\alpha 1\beta 2\gamma 2$ (2,9 Å)	ГАМК+диазепам / ГАМК	ECD-сайт + дополнительный мембранный сайт диазепама / референс
6X3V / 6X3T	$\alpha 1\beta 2\gamma 2$	Этомидат / пропофол	Трансмембранный $\beta(+)/\alpha(-)$ -сайт
6D6U / 6D6T	$\alpha 1\beta 2\gamma 2$	Флумазенил (конф. A/B)	Различие в TMD, не в ECD-кармане
6I53	$\alpha 1\beta 3\gamma 2$ (бислой)	—	Первый полноразмерный рецептор в липидном бислое

Фактическая поправка. Две конформации флумазенила (6D6U «А» и 6D6T «В») различаются в трансмембранном домене (спирали М3/М4 $\gamma 2$), тогда как ECD-карман и Loop C между ними качественно идентичны. Флумазенил инертно стабилизирует аро-конформацию $\alpha 1$. Это исключает интерпретацию структурного «переключателя позы» в ECD как основы для дизайна (см. раздел 6, стратегии state-dependence).

3.4. Механика PAM: почему действие ГАМК-зависимо

PAM-механизм здесь конформационный, а не «добавление сайтов». Связывание агониста-БЗД захлопывает подвижную Loop C $\alpha 1$ поверх лиганда; флумазенил крышку не закрывает, отсюда его нулевая эффективность при сохранённой аффинности. Закрытие Loop C распространяется через β -сэндвич, Cys-loop и pre-M1 на ECD–TMD-интерфейс, смещая М2–М3-линкер и облегчая ротацию трансмембранного пучка. На уровне одиночного канала бензодиазепины повышают частоту открытий (то есть эффективную аффинность к ГАМК), почти не меняя проводимость и длительность открытия, — это «правый сдвиг» дозовой кривой ГАМК без роста максимума. Для контраста, барбитураты увеличивают длительность открытий, а в высоких дозах открывают канал напрямую. ГАМК-зависимость структурно неизбежна: БЗД-сайт сам не сопряжён с воротами канала, он лишь смещает энергетику перехода, инициируемого ГАМК. Это и есть структурная основа клинического «потолка» безопасности БЗД против барбитуратов и анестетиков, действующих прямо по трансмембранным воротам.

3.5. Субъединичная карта эффектов

Функциональный профиль эффекта определяется α -субъединицей, формирующей БЗД-сайт. Карта построена преимущественно на knock-in-мышях His→Arg (Rudolph, Möhler, Crestani и соавт.), у которых конкретный подтип делается БЗД-нечувствительным.

Субъединица	Локализация / доля	Эффект бензодиазепа
$\alpha 1$	~60% всех GABA-A, повсеместно	Седация, гипноз, антероградная амнезия, противосудорожное действие, атаксия, толерантность к седации, ключевой вклад в подкрепление / abuse
$\alpha 2$	Лимбика, гиппокамп, спинной мозг, миндалина	Анксиолизис (ядро пользы), миорелаксация; + гедонический preference-компонент в nucleus accumbens
$\alpha 3$	Моноаминергические ядра, спинной мозг	Вклад в анксиолизис, мышечный тонус, часть противосудорожного
$\alpha 5$	Преимущественно гиппокамп (много экстрасинаптически)	Когниция/память, часть амнезии и часть толерантности к седации
$\alpha 4, \alpha 6$	Таламус / мозжечок, экстрасинаптические	Диазепам-НЕчувствительны (Arg вместо His в кармане)

3.6. Эффективность лиганда — вторая ось управления

БЗД-сайт допускает весь спектр внутренней активности, образующий непрерывную ось:

Класс	Примеры	Эффект
Полные агонисты	Диазепам, флунитразепам, мидазолам, триазолам	Максимальное усиление → весь спектр эффектов и даунсайдов, высокий abuse
Частичные агонисты	Бретазенил, имидазенил, ТРА023	~35–58% эффективности → анксиолизис/антиконвульсия при сниженной седации, меньше abuse и толерантности (доклинически)
Антагонист	Флумазенил	Нулевая внутренняя активность; реверс седации/передозировки, провокация отмены у зависимых
Инверсные агонисты	β-карболины DMCM, FG-7142; α5-селективный L-655,708	Снижают ток ниже базального → анксиогенны, проконвульсанты, прокогнитивны (узко на α5)

Структурно реалистичны разные пути селективности. Ароматическое ядро кармана α1/α2/α3/α5 идентично в точке контакта; различия загнаны в Loop C и второй пояс остатков. Главный реальный handle binding-селективности — мотив Loop C: SxTGEY у α1/α2/α3 против TSTGEY у α5 (лишний треонин), — поэтому единственная structurally-tractable binding-селективность достигнута именно для α5 (basmisani1, cryo-EM 2023). Для разделения «α1 против α2/α3» такого дивергентного остатка нет: разброс аффинности составляет лишь 10–50× и размывается на дозе. Эффективная (функциональная) селективность достижима: аффинность и внутренняя активность кодируются разными остатками — «природа сама развязала эти параметры». Идеальный анксиолитик в этой логике — α2/α3-предпочтительный частичный агонист с почти нулевой α1-эффективностью.

3.7. Чем БЗД-сайт не является

Два частых источника путаницы следует разграничить. **TSPO** (транслокационный белок 18 кДа, исторически «периферический бензодиазепиновый рецептор») — митохондриальный белок вне GABA-A, не модулирующий Cl⁻-канал; связывает РК-11195 и Ro5-4864. **Нейростероидный сайт GABA-A** — иной, трансмембранный карман (β(+)/α(-), концы спиралей M1/M4, остаток α-Gln242); он γ2-независим, охватывает δ-содержащие экстрасинаптические рецепторы и флумазенилом не реверсируется. На нём действуют брексанолон, зуранолон и ганаксолон — это смежный класс, а не лиганды BZD-сайта.

4. Реестр одобренных препаратов BZD-сайта

В таблице приведены одобренные лиганды БЗД-сайта (классические 1,4- и 1,5-бензодиазепины, триазоло-/имидазо-/тиено-производные, Z-препараты и антагонист флумазенил) с указанием класса, субъединичного профиля и регуляторного статуса в РФ. Почти все позиции относятся к психотропным веществам Списка III Перечня (ПП РФ № 681 от 30.06.1998, ред. 2024) и/или подлежат ПКУ (Приказ МЗ № 459н от 01.09.2023). Позиции, помеченные значком сверки, требуют поимённой проверки действующей регистрации в ГРЛС перед публикацией.

МНН	Бренды	Класс / профиль	Субъединичный профиль	Статус РФ
Диазепам	Valium, Реланиум, Сибазон, Седуксен	Длит. действия, 2-кето; прототип 1,4-БЗД; активные метаболиты	Неселективный полный агонист $\alpha 1/\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$	Список III, ПКУ
Хлордiazепоксид	Librium, Элениум	Длит. действия, 2-кето (первый БЗД, 1960)	Неселективный полный агонист	Список III/ПКУ (сверить РУ)
Клоназепам	Klonopin, Rivotril, Ривотрил	Длит. действия, нитро-БЗД; антиконвульсант	Неселективный полный агонист	Список III, ПКУ
Лоразепам	Ativan, Лорафен	Средн. длит., 3-гидрокс (без активных метаболитов)	Неселективный полный агонист	Список III/ПКУ (сверить РУ)
Оксазепам	Serax, Нозепам, Тазепам	Средн. длит., 3-гидрокс	Неселективный полный агонист	Список III/ПКУ (сверить РУ)
Темазепам	Restoril, Нормисон	Средн. длит., 3-гидрокс; снотворное	Неселективный полный агонист	РУ под вопросом — не заявлять доступность
Бромазепам	Lexotan, Lexotanil	Средн. длит., 2-кето	Неселективный полный агонист	РУ под вопросом
Алпразолам	Xanax, Ксанакс, Алзолам	Средн. длит., триазоло-БЗД; высокопотентный	Неселективный полный агонист	Список III, ПКУ
Флуразепам	Dalmane	Длит. действия, 2-кето; снотворное	Неселективный полный агонист	В РФ практически отсутствует
Триазолам	Halcion, Хальцион	Ультракоткий, триазоло-БЗД; снотворное	Неселективный полный агонист	Не зарегистрирован / изъят
Бротизолам	Lendormin	Короткий, тиено-триазоло-дiazепин; снотворное	Преимущ. $\alpha 1$ /тип I (по радиолиганду)	Не зарегистрирован (Япония, ФРГ и др.)
Клобазам	Onfi, Frisium/ Фризиум, Sympazan	1,5-БЗД (не 1,4); метаболит N-десметилклобазам	$\alpha 2$ -предпочтение по аффинности (~2,5–4,3х $\alpha 2$ над $\alpha 1$)	Зарегистрирован (Фризиум, 2020; дженерик с 2023); психотропное огранич. оборота
Мидазолам	Versed, Дормикум, Фулсед	Короткий, имидазо-БЗД; pH-зависимая растворимость	Неселективный полный агонист	Список III/ПКУ (анестезиология)
Ремимазолам	Byfavo, Anerem, Aptimyda	Ультракоткий имидазо-БЗД, «soft drug» (CES1→CNS-7054)	Неселективный полный агонист ($K_i \sim 30$ нМ)	Только КИ фазы III — не заявлять «одобрен в РФ»
Золпидем	Ambien, Санвал, Ивадал	Z-препарат, имидазопиридин	$\alpha 1$ -предпочитающий ($\omega 1$)	Список III, ПКУ
Зопиклон	Imovane, Сомнол, Имован	Z-препарат, циклопирролон	Практически неселективный/слабо $\alpha 1$	Сильнодействующее, ПКУ
Эсзопиклон	Lunesta	Z-препарат, (S)-зопиклон	Как зопиклон	В РФ не зарегистрирован (FDA 2004)
Залеплон	Sonata, Анданте	Z-препарат, пиразолопиримидин	$\alpha 1$ -предпочитающий	ПКУ/сильнодействующее (сверить РУ)

Флумазенил	Anexate, Romazicon	Имидазобензодиазепин — конкурентный антагонист	Нулевая внутренняя активность	Анестезиология (сверить РУ)
------------	-----------------------	--	----------------------------------	-----------------------------

Поправки к расхожим ошибкам. (1) Клобазам в РФ **зарегистрирован** (Фризиум, Sanofi, с 24.08.2020; отечественный дженерик «Эндофарм»/МЭЗ с 2023); формулировка «штатной регистрации нет» устарела и описывает ситуацию до 2020 года. (2) Ремимазолам в РФ — только клинические исследования; «одобрен в РФ» публиковать нельзя. (3) Z-препараты корректно называть « $\alpha 1$ -предпочитающими», а не « $\alpha 1$ -селективными» (зопиклон практически неселективен).

5. Забытые, невыпущенные и находящиеся в разработке лиганды

За полвека направленных усилий накоплено обширное «кладбище» субъединично- и эффективно-селективных кандидатов — более 140 соединений, рассеянных по программам Merck/MSD, Roche, AstraZeneca, Schering, Synthelabo, NeuroSearch, академических лабораторий. Ниже приведена репрезентативная выборка ключевых соединений по категориям. Сокращения: РАМ — позитивный аллостерик, НАМ — негативный, IА — инверсный агонист, р.а. — частичный агонист.

5.1. Efficacy-селективные $\alpha 2/\alpha 3$ — «несидативный анксиолитик» (преимущественно Merck и AstraZeneca)

Соединение / коды	Разработчик	Подтип / эффективность	Докуда дошло	Почему брошено
TPA023 (МК-0777, L-830982)	Merck	$\alpha 2/\alpha 3$ p.a., $\alpha 1/\alpha 5$ silent antagonist; триазолопиридазин	Фаза II (несидативный анксиолизис у добровольцев)	Преклин. токсикология — катаракты при хроническом дозировании. Главный proof-of-concept «чистой» $\alpha 2/\alpha 3$ -эффективности; концепция валидна, молекула — нет
TPA023B	Merck	$\alpha 2/\alpha 3$ p.a. (+ часть $\alpha 5$), $\alpha 1$ -антагонист; выше эффективность	Фаза I (PET-оккупация >50% при 1,5 мг)	Свёрнут вместе с $\alpha 2/3$ -программой (катарактный liability класса)
MRK-409 (МК-0343)	Merck	$\alpha 3$ -предпочтительный p.a., низкая (~0,18), но ненулевая $\alpha 1$ -эффективность	Фаза I	Седация у человека при ~10–11% занятости , хотя неседативен у грызунов/приматов. Ключевой трансляционный урок
L-838,417	Merck	$\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$ p.a., нулевая efficacy (антагонист) на $\alpha 1$	Преклиника (tool)	Метаболическая нестабильность 3-фенильного кольца. Исторический proof-of-concept (McKernan/Rudolph, 2000): анксиолизис отделим от седации на уровне субъединиц
SL651498	Sanofi-Synthelabo	Полный агонист $\alpha 2/\alpha 3$, частичный $\alpha 1/\alpha 5$; прототип «анксиоселективного»	Преклин. кандидат	До рынка не дошёл, клин. эффективность не подтверждена
NS11394 / NS11821 и др.	NeuroSearch	Бензимидазолы, эффективность $\alpha 5 > \alpha 3 > \alpha 2 > \alpha 1$ (sparing $\alpha 1$)	NS11821 — Фаза I	Программа GABA-A свёрнута при реструктуризации (Aniona/Saniona)
AZD7325 (→BAER-101)	AstraZeneca→Bionomics→Axsome	$\alpha 2/\alpha 3$ -селект. p.a. (~15% эффективности)	Фаза II ГТР (лишь маргинальное превосходство над плацебо)	«Рационализация портфеля»; перепрофилирован (fragile X). Иллюстрация «efficacy-селективно, но клинически буксует»
AZD6280	AstraZeneca	$\alpha 2/\alpha 3$ -селект. p.a. (~32%)	Фаза I (PD как лоразепам)	«Рационализация портфеля» (стратегич., не токс/эффект.)
NGD 91-3	Neurogen/Pfizer	Efficacy-селективный, anxiolytic	Фаза II (тревога)	Не доведён до одобрения

5.2. β -карболины (Schering ZK-серия) — вся шкала эффективности

Соединение	Разработчик	Эффективность	Докуда дошло	Почему брошено
Abecarnil (ZK-112119)	Schering	Низкоэфф. p.a., анксиоселективен (фактически полный на $\alpha 1/\alpha 3$)	Фаза III ГТР	Скромный эффект + седация; ранний сигнал не удержался к endpoint (высокий placebo-ответ)
ZK 95962	Schering	p.a., анксиоселективен	Ранние человеческие (фотосенс. эпилепсия, без седации)	Биодоступность <1%, короткий $T_{1/2}$
ZK 93426	Schering	Антагонист + слабый IA	Эксп. человек (память)	Research-tool, короткий $T_{1/2}$
FG-7142	Ferrosan/Schering	Partial inverse agonist (анксиоген)	Фаза I — тяжёлые панические атаки у людей	Опасен; стал валидированным анксиогенным tool
β-CCE / β-CCM / DMCM	Braestrup/Nielsen	p.a. inverse / full inverse (конвульсанты)	Преклин. tool	Анксиогены/проконвульсанты — не кандидаты

5.3. Небензодиазепиновые частичные агонисты и циклопирролоны

Соединение	Разработчик	Класс / эффективность	Докуда дошло	Почему брошено
Alpidem (Ananxyl)	Synthelabo	Имидазопиридин p.a., анксиоселективен; + мощный TSPO-лиганд	Маркетирован (Франция), отозван (1993)	Фатальная идиосинкразическая гепатотоксичность (реактивный эпоксид). Единственный субъективно-направленный анксиолитик, дошедший до рынка
Ocinaplon (DOV 273547)	Lederle/DOV	Пиразолопиримидин; парадоксально неселективный, наиб. эффективность на $\alpha 1$, но анксиоселективен	Фаза III ГТР	Гепатотоксичность (желтуха после роста трансаминаз)
Panadiplon (U-78875)	Upjohn	p.a.	Фаза I	Гепатотоксичность (CPCA-метаболит, митохондрии)
Bretazenil (Ro 16-6028)	Roche	Неселективный частичный агонист (~35–58%), $\alpha 1$ -активен	Фаза III тревога (прекращён, Швейцария, ~1997)	Седативен у человека; частичность без $\alpha 1$ -sparing не дала разделения; precipitated withdrawal у зависимых приматов
Imidazenil (Ro 23-1412)	Roche (Costa/Guidotti)	Низкая $\alpha 1$ -efficacy (минимум седации), высокая $\alpha 5$, заметная $\alpha 2/\alpha 3$	Преклиника / ранняя клиника	Меньше толерантности/седации доклинически; полный $\alpha 5$ -агонизм подрывает заявку «без амнезии»; в клинику не выведен
Pagoclone / Pazinaclone	Indevus / Dainippon	Циклопирролоны p.a. (pagoclone — полный на $\alpha 3$)	Pagoclone — Фаза III паника	Pagoclone: нет отличия от плацебо; abuse-liability как у диазепам. Частичный агонизм ≠ устранение abuse
Adiplon (NG2-73)	Neurogen	Субтип-селект. p.a., $\alpha 3$ -предпочтение; гипнотик	Фаза IIb (приостановлена 2008)	Остаточная next-day седация
Indiplon	Neurocrine/Pfizer	Пиразолопиримидин, $\alpha 1$ -селективный гипнотик	MR-форма — FDA NOT APPROVABLE	Регуляторно-коммерческий провал; это Z-гипнотик, не анксиолитик

5.4. $\alpha 5$ -направленные (когнция/нейроразвитие) и $\alpha 6$ -пиразолохинолиноны

Соединение	Разработчик	Эффективность	Докуда	Почему брошено
Basmisani (RG1662)	Roche	$\alpha 5$ -NAM/IA, >90× селективность	Фаза II (terminated)	Нет эффективности (синдром Дауна CLEMATIS; когнициия при шизофрении)
$\alpha 5$IA (L-822179) / MRK-016	Merck	$\alpha 5$ -IA, прокогнитив	Фаза I	$\alpha 5$ IA — ренотоксичность преклин.; MRK-016 — плохая переносимость у пожилых, вариабельная РК
MP-III-022 и серия Cook/Sibille	Cook/Sibille	$\alpha 5$ -предпочтительный PAM (tool)	Преклиника	Inverted-U доза-ответ; короткий T _{1/2} . Прим.: это $\alpha 5$ -PAM, НЕ часть $\alpha 2/\alpha 3$ - серии
$\alpha 6$-PQ (LAU159, DK-I-56-1 и др.)	Cook/Sieghart/Savić	$\alpha 6$ -селект. PAM ($\alpha +/\beta$ - сайт, диазепам- нечувствительный)	Преклиника (мигрень, тик, тремор, боль)	Низкая растворимость/быстрый О- деметил; в клинику не выведены. Анксиолитика не дают ($\alpha 6$ в мозжечке, не в миндалине)

5.5. Передний край 2023–2026

Darigabat (CVL-865 / PF-06372865; Pfizer → Cerevel → AbbVie, поглощение завершено 01.08.2024) — наиболее продвинутый «живой» воплощение концепции: функционально селективный $\alpha 2/\alpha 3/\alpha 5$ -PAM, sparing $\alpha 1$ (связывание широкое: K_i к $\alpha 1$ ~21 нМ, но низкая efficacy). Достигнута высокая занятость (>80%) без выраженной сомноленции при титрации, получен положительный proof-of-principle при фотосенситивной эпилепсии и сигнал в Фазе 1 при CO₂-провокации тревоги (дозы 7,5 и 25 мг BID: placebo-adjusted снижение шкалы паники -3,9 при p=0,036 и -4,5 при p=0,008). Однако программа по ГТР отменена, боли в спине — прекращены за отсутствием эффекта; первичная точка по эпилепсии в одном из исследований не достигнута (p=0,823/0,986), исследование панического расстройства NCT05941442 terminated (p=0,7488). Топлайн-результаты текущих исследований REALIZE (фокальная эпилепсия) и ADAPT в открытых источниках на момент написания не найдены, поэтому числовая эффективность по ним не публикуется; седация и головокружение реально наблюдались (около половины пациентов при высоких дозах). Корректная формулировка — «функционально селективный исследуемый кандидат», но не «эффективный» и не «без седации».

Другие активные программы: ENX-102 (Engrail) — $\alpha 2/3/5$ -PAM + $\alpha 1$ -антагонист, Фаза II ГТР (ENCALM); KRM-II-81 (Cook/Witkin, RespireRx) — $\alpha 2/\alpha 3$ -селективный имидазодиазепин, остаётся **доклиническим** (заявления о клинической фазе ложны); alogabat (RG7816, Roche) — $\alpha 5$ -PAM, Фаза II (синдром Ангельмана); GL-II-73 (DPX-101) — $\alpha 5$ -PAM, доклиника с планом Фазы I; dimdazenil (EVT-201) — $\alpha 1$ -предпочтительный p.a., одобрен в Китае (2023, инсомния). Зуранолон (Zurzuvae, SAGE-217), одобренный FDA в августе 2023, действует на **нейростероидном** (не БЗД) сайте и приведён лишь для контекста.

Сводный урок раздела. За ~50 лет — ни одного зарегистрированного на Западе субъединично-селективного анксиолитика. Efficacy-селективные соединения доклинически воспроизводимы, но клинику убивали три независимых «киллера»: (1) токсикология химического каркаса (alpidem, oscinaplon, panadiplon — печень; TPAO23-серия — катаракта) — она не детектируется дешёвыми рецепторными тестами; (2) трансляционная седация при низкой занятости (MRK-409); (3) недостаточная эффективность частичного агониста (TPAO23, bretazenil, abecarnil, pagoclone, darigabat по первичным точкам).

6. Теоретическое de novo конструирование (ГИПОТЕЗЫ)

Ниже представлены восемь стратегий направленного дизайна нового хемотипа лиганда БЗД-сайта плюс дополнительные гар-стратегии. Все они — гипотезы, не существующие молекулы, без дозировок. Каждая

прошла независимую адверсариальную критику; вердикты приводятся честно. Их ценность — преимущественно в иллюстрации того, почему очевидные пути воспроизводят известные тупики.

№	Стратегия / замысел	Биоправдоподобие	Вердикт критика и причина
1	Binding-селективность через Loop C (зеркало $\alpha 5$ -приёма): объёмный ригидный 8-биарил, дающий стерический клэш в $\alpha 1/\alpha 5$	weak	Отклонить как binding-селективность. Приём Cook сработал для $\alpha 5$ только из-за уникального TSTGEY; для « $\alpha 1$ vs $\alpha 2/\alpha 3$ » дивергентного остатка нет — цель не существует. Противоречит 25-летнему провалу оксипансу-логики (MRK-409)
2	Бивалентный двухвекторный лиганд (умножение двух слабых дискриминаций, $\sim 5 \times 5 \times$)	weak	Отклонить. Мультипликативность — арифметика, а не фармакология: вклады сцеплены через жёсткий каркас и одну позу → реалистично аддитивно ($\sim 7 \times$, бесполезно). Бивалентная масса убивает проницаемость ГЭБ
3	State/kinetic-селективность: «таймер», ловящий закрытую Loop C на активной конформации $\alpha 2/\alpha 3$	speculative	Отклонить как механизм подтип-селективности. Держится на ложных посылках: ECD-БЗД-сайт недостаточно state-сопряжён (GABA-shift лишь $\sim 2 \times$); $\alpha 2/\alpha 3$ in vivo не «активнее» $\alpha 1$ системно
4	Efficacy-селективный, «исправляющий потолок ТРА023» ($\alpha 1=0$, $\alpha 2/3$ высокий, $\alpha 5=0$)	moderate	Доработать как иллюстрация парадигмы. Новизна ≈ 0 : дублирует KRM-II-81. Фактическая ошибка: ТРА023 убила катаракта, а не провал эффективности — «починка потолка» решает несуществовавшую проблему
5	Efficacy-селективный с near-full $\alpha 2/\alpha 3$ (широкое окно)	weak	Отклонить как «решение». Самоподрыв: near-full $\alpha 2/3$ возвращает толерантность, миорелаксацию, abuse-онсет, отмену. Нет доказанного окна «достаточно, но без зависимости»
6	State-dependent «храповик дозакрытия Loop C» (тихий фон + фазовое усиление)	speculative	Отклонить. Опирается на неверно процитированную структуру: 6D6U/6D6T различаются в TMD, а ECD-карман качественно идентичен. Структурного «переключателя позы» в ECD нет
7	Низкоэффективный широкий р.а. (один глобальный рычаг — потолок эффективности)	weak	Отклонить. Это переименованный бретазенил/имидазенил, уже прошедший клинику и брошенный (седация, бензо-ликинг, перекрёстная толерантность). β -карболиновый вариант — структурный сосед FG-7142 (риск ятрогенной тревоги)
8	Уход на трансмембранный сайт (этомидатный $\beta(+)/\alpha(-)$; нейростероидный миметик; «второй мембранный сайт диазепама»)	speculative	Отклонить. Asn265 идентичен в $\beta 2$ и $\beta 3$ ($\beta 3 > \beta 2$ -селективность невозможна); на N265 binding/efficacy/прямая активация сцеплены → риск депрессии дыхания. Нейростероидный путь не даёт α -селективности и седацию не снимает

Дополнительные gap- и soft-drug-стратегии получили те же вердикты. **GAP-01** (бивалентный ECD+TM) — отклонить: геометрия самопротиворечива (линкер 15–22 Å на дистанцию 30–40 Å — одновременное двухсайтовое связывание физически невозможно). **GAP-02** (фотофармакология, azo-БЗД) — отклонить как системный анксиолитик: свет не доходит до миндалины человека → инверсная селективность; перевести в нейронаучный tool. **GAP-03** (гибрид ECD+TM в одном малом каркасе) — отклонить как учебный кейс: два домена в разных средах, >30 Å врозь, без линкера не перекрываются. **GAP-04** (ковалентная проба по His101) — отклонить как терапевтического кандидата: кристаллографически задокументирован контакт 7-Cl с бэкбоном, а не с реактивным Nε имидазола; ковалентность $\neq$ субтип-селективность. **SOFT-01** (soft-drug эфираза) — отклонить как хронический пероральный анксиолитик: kinetic mismatch (ультракороткое действие оптимизировано под процедурную в/в седацию, а не под устойчивую суточную экспозицию при тревоге).

7. Соотношение польза : зависимость и седация

7.1. Двойной рычаг и почему он сильнее, чем у габапентиноидов

У лигандов БЗД-сайта есть два независимых по происхождению инструмента разделения пользы и вреда, действующих на уровне самой мишени. **Рычаг № 1 — субъектиничный** (какая α -субъединица модулируется): идеал — α_2/α_3 -предпочтительный, $\alpha_1 \approx 0$. **Рычаг № 2 — эффективностный** (насколько сильно модулируется, по оси полный $\rightarrow$ частичный $\rightarrow$ антагонист $\rightarrow$ инверсный): идеал — частичный, ~40–50% от диазепама, поскольку анксиолитический эффект насыщается при низкой занятости, а седация и подкрепление требуют высокой. У габапентиноидов (прегабалин, габапентин) рычаг по сути один — доза и фармакокинетика связывания с $\alpha_2\delta$ -субъединицей кальциевых каналов. У БЗД-сайта разделение возможно по двум ортогональным осям (подтип $\times$ эффективность) — это реальное теоретическое преимущество класса-мишени.

Критическая оговорка (без неё пункт — overclaim). Рычаги красивы на бумаге, но на практике не полностью независимы: снижая α_1 -эффективность и общую внутреннюю активность, одновременно срезаешь и анксиолитический максимум. Эмпирически у человека «окно» между «ещё не работает» и «уже седатирует» оказалось узким, а не широким (см. MRK-409). Двойной рычаг — обоснованная гипотеза о мишени, клинически пока не реализованная.

7.2. Что отделимо, а что неотделимо

Отделимо (подтверждено knock-in и слабее — клиникой): анксиолитический эффект ($\alpha_2 + \alpha_3$) и миорелаксация (преимущественно α_2). У человека ТРАОЗ в дозах с анксиолитическим engagement не давал ухудшения когнитивной функции, памяти, поведенческой устойчивости и саккад (в отличие от лоразепама) — то есть «несидирующий анксиолитический эффект» в принципе достижим. **Неотделимо** от α_1 (и теряется при срезании α_1): дофаминовое подкрепление через растормаживание α_1 -несущих ГАМК-интернейронов VTA (Tan/Lüscher, Nature 2010 — у мышей с БЗ-нечувствительным α_1 мидазолам не вызывает пластичность и не поддерживает самовведение), седативный «вырубавший» компонент, антероградная амнезия, атаксия, парадоксальное растормаживание. **Серая зона:** α_2 -NAC preference/reward (Engin/Rudolph, 2014) — часть гедонического «нравится» идёт через ту же α_2 , что несёт анксиолитический эффект; частичный агонизм снижает величину, но не обнуляет механизм.

Центральный конфликт задачи. «Приятное растормаживание», эйфорическое снятие тормозов, лёгкий муддифт — в значительной мере α_1 -опосредованный феномен (+ дофаминовое подкрепление). То, что делает классическое бензо субъективно приятным, и то, что делает его аддиктивным, — во многом одна и та же ось. Убрав α_1 , получаешь лекарство, которое снижает тревогу, но «не радует». Чистый α_2/α_3 -лиганд по определению «скучнее» — и именно в этом его безопасность.

7.3. Ранжирование по соотношению польза : зависимость/седация

Маркеры относительно к диазепаму/лоразепаму. «Рычаги» — субъектиничный (α_2/α_3 vs α_1) и эффективностный (частичный vs полный).

Лиганд	Статус	Рычаги	Анксио-лизис	Седация/-амнезия	Abuse	Вердикт по ratio	Ранг
Darigabat (CVL-865)	Исследуется (ГТР отменён)	$\alpha 2/3/5$ -PAM, sparing $\alpha 1$, частичный	умеренный	низкая	низкий	Лучший «живой» кандидат: >80% занятости без сонливости; «кайф» отсутствует by design. Долгосрочная зависимость у человека не доказана	топ
TPA023	Снят (токсичность каркаса)	$\alpha 2/3$ частичный, $\alpha 1$ -антагонист	умеренный	минимальная	низкий	Proof-of-concept «золотой стандарт»: анксиолитический engagement без ухудшения когниции/памяти/координации	топ
TPA023B	Снят	$\alpha 2/3$ частичный, $\alpha 1$ -антагонист	умеренный	минимальная	низкий	Один из чистейших профилей; подтвердил, что несседативность покупает именно $\alpha 1$ -антагонизм, а не просто низкая $\alpha 1$ -эффективность	топ
Clobazam	Одобен (1,5-БЗД)	реальное binding- $\alpha 2 > \alpha 1$, полный	умеренный	низкая	низкий	Лучший субъектиничный аргумент среди одобренных. Минус: накопление N-десметил-метаболита, толерантность к антиконвульсии, полноценная зависимость/отмена	хороший
Oxazepam	Одобен	нет рычагов; ratio чисто ФК	умеренный	умеренная	низкий	Лучший ratio среди одобренных классических: медленное всасывание → низкий «приход» → низкое drug-liking. Цена: слабый субъективный эффект	хороший
Chlordiazepoxide	Одобен	нет рычагов; ФК	умеренный	умеренная	низкий	Медленный онсет + длинные ауто-таперирующие метаболиты = мягкая отмена	хороший
Imidazenil	Исследуется (доклиника)	$\alpha 2/3$ частичный, низкий $\alpha 1$	умеренный	минимальная	низкий	Сильнейший доклинический ratio (без седации/	смешанный

						толерантности/down-регуляции), но у человека не подтверждён	
AZD6280 / AZD7325	Сняты	$\alpha 2/3$ частичный (~32% / ~15%)	слабый	минимальная	низкий	Чистая безопасность, но недостаточная эффективность — «numerator слишком мал»	смешанный
Bretazenil	Снят	частичный, $\alpha 1$ -активен	умеренный	умеренная	низкий	Поучительный провал: частичность без $\alpha 1$ -sparing всё равно седатировала. Efficacy-рычага одного недостаточно	смешанный
Abecarnil	Снят	β -карболин, частичный, $\alpha 1$ -активен	слабый	умеренная	низкий	Худшая комбинация: седатировал, не дотянув до анксиолитической эффективности	смешанный
Diazepam	Одобен (референс)	нет рычагов	сильный	умеренная	умеренный	Эталон. Быстрый вход → подкрепляет, но длинный $t_{1/2}$ смягчает отмену; анксиолизис неотделим от $\alpha 1$	смешанный
Clonazepam	Одобен	нет рычагов	сильный	умеренная	умеренный	Длинный $t_{1/2}$ сглаживает провалы, но высокая потенция держит зависимость; затяжная отмена	смешанный
Lorazepam	Одобен	нет рычагов	сильный	высокая	умеренный	Высокая потенция + средний $t_{1/2}$ + нет ауто-тапера → резкая отмена, выраженная амнезия. Компаратор, который ТРА023/AZD обыгрывали по когнитии	смешанный
Etizolam	Одобен местами / NPS	нет рычагов, потентный	умеренный	высокая	высокий	Эйфоригенный, быстрый онсет, зависимость за ~2 недели	анти
Zolpidem / Zopiclone	Одобрены (Z, гипнотики)	$\alpha 1$ -селективен / $\alpha 1$ -предпочтение	слабый	высокая	умеренный	Negative control тезиса: изолированный $\alpha 1$ = седация/амнезия/abuse БЕЗ анксиолизиса.	анти

						Доказывает, что пользу несут $\alpha 2/\alpha 3$	
Alprazolam	Одобен	нет рычагов; худший ФК	сильный	высокая	высокий	Худший ratio из одобренных: потентность + быстрый пик + короткое действие = максимум подкрепления и тяжести отмены. Наибольший риск с опиоидами	анти
Remimazolam	Одобен (процедурная седация)	нет рычагов	вне темы	высокая	низкий	Вне шкалы: целевой эффект — сама седация. Только как референс контекста	вне

7.4. Механизм зависимости и почему алпразолам — худший

Тезис «зависимость = это просто толерантность» неверен. Зависимость на БЗД складывается минимум из трёх отдельных механизмов: (1) нейроадаптация / физическая зависимость (down-regulation и интернализация GABA-A, uncoupling ГАМК ↔ БЗД-сайта, сдвиг субъединичного состава + компенсаторный разгон глутамат/NMDA-передачи → синдром отмены, развивается даже при строго правильном приёме за дни–недели); (2) подкрепление/тяга (дофамин-опосредованный компонент: $\alpha 1$ -VTA + $\alpha 2$ -NAc); (3) толерантность — лишь один из трёх маркеров, причём дифференциальная (к седации быстро, к анксиолитическому эффекту медленно). Алпразолам даёт худшее соотношение из-за сложения трёх неблагоприятных факторов: высокой потентности, быстрого входа в ЦНС (крутой «приход» — субстрат подкрепления) и короткого $t_{1/2}$ (межприёмный рикошет, быстрая тяжёлая отмена).

7.5. Почему 25 лет программ буксовали

Binding-селективность (чистое связывание только с $\alpha 2/\alpha 3$) почти недостижима химически — карман консервативен. Efficacy-селективность достижима (TPA023 это доказал), но валится по другим причинам: токсичность каркаса (alpidem, osinaplon, TPA023-серия), слишком слабый сигнал (AZD7325/6280), седация без $\alpha 1$ -sparing (bretazenil, abecarnil), либо несостоявшийся выход в клинику (imidazenil). Решающий трансляционный урок дал **MRK-409**: он обрушил исходную гипотезу «нужен ноль на $\alpha 1$ » с другой стороны — у человека седация появилась уже при ~11% $\alpha 1$ -эффективности, хотя на грызунах и приматах препарат был неседативен. Безопасный по седации порог у человека оказался драматически ниже, чем предсказывала животная модель; окно — узкое.

8. Обсуждение

Главный вывод работы двойственен. С одной стороны, у лигандов БЗД-сайта рычаг разделения пользы и вреда заложен **на уровне самой мишени** — две ортогональные оси (субъединичная и эффективностная), кодируемые, как показывает структурная биология, разными остатками кармана. Это объективно более мощный механистический рычаг, чем у габапентиноидов, у которых разделение идёт практически только через дозу и фармакокинетику. Биология разделения реальна: L-838,417 и TPA023 доказали, что анксиолитический ($\alpha 2/\alpha 3$) механистически отделим от седации, амнезии и атаксии ($\alpha 1$) на уровне субъединиц, а у человека TPA023 продемонстрировал анксиолитический engagement без когнитивно-моторного дефицита, характерного для лоразепама. Тезис «селективность — это просто маркетинг» неверен.

С другой стороны, за полвека этот рычаг **клинически не реализован**: ни один субъединично- или эффективно-селективный анксиолитик не зарегистрирован на Западе. Препятствий три, и они независимы от элегантности рецепторной гипотезы. Первое — идиосинкразическая орган-токсичность химического каркаса (печень у alpidem и osinaplon, хрусталик у ТРА023-серии), не детектируемая дешёвыми рецепторными тестами и убивающая программы вне зависимости от чистоты профиля. Второе — крайне низкий человеческий порог $\alpha 1$ -седации (MRK-409: седация при ~11% $\alpha 1$ -эффективности), сужающий терапевтическое окно настолько, что требуется почти нулевая $\alpha 1$ -эффективность. Третье — потолок частичного агониста: попытка поднять эффективность для реальной тревоги возвращает даунсайды, а попытка её ограничить лишает анксиолитической силы (darigabat при >80% занятости не достиг ряда первичных точек).

Глубже всего лежит концептуальное ограничение, вскрытое в разделе 7. «Приятное растормаживание» — субъективная привлекательность классического бензодиазепамина — в значительной мере есть $\alpha 1$ -феномен (растормаживание дофаминовых нейронов VTA), то есть та же самая ось, что отвечает за подкрепление и злоупотребление. Идеальный по безопасности $\alpha 2/\alpha 3$ -лиганд по определению «скучнее»: он снижает тревогу, но не «радует». Это не недостаток дизайна, а его суть. Кроме того, ряд ключевых рисков — физическая зависимость и отмена (глутаматергический rebound), а также синергическое угнетение дыхания с опиоидами (стволовые ядра, pre-Böttinger) — рождаются из самого РАМ-механизма или не специфичны для $\alpha 1$, поэтому субъединичная селективность их не отменяет по умолчанию. Так, даже $\alpha 1$ -sparing ТРА023В всё ещё потенцировал фентанил-индуцированную депрессию дыхания, что запрещает любую маркировку «безопасно с опиоидами».

9. Ограничения

Теоретический характер. Работа не содержит собственных экспериментальных данных. Разделы 6 — гипотезы, не существующие соединения без валидации; большинство de novo конструкций отклонены критиком именно потому, что воспроизводят известные тупики под новой терминологией.

Фундамент субъединичной карты — мышинный и на одном агонисте. Вся схема « $\alpha 1$ = седация, $\alpha 2/\alpha 3$ = анксиолизис, $\alpha 5$ = когниция» построена на knock-in His→Arg на диазепаме. Человеческая стехиометрия, плотности рецепторов и компенсаторные механизмы иные; трансляция связи занятость ↔ эффективность остаётся центральным слабым звеном.

AI-ассистированный синтез. Сбор и систематизация выполнены с применением многоагентного фактчекинга и адверсариальной критики, но первоисточники по части архивных соединений ограничены (патенты, ранние отчёты, обзоры), а топлайн-результаты ряда текущих исследований (REALIZE, ADAPT, ENCALM, alogabat Ph II) на момент написания не опубликованы — числовая эффективность по ним не приводится.

De novo = гипотезы. Любые формулировки о преимуществах исследуемых кандидатов над классическими БЗД у человека — заявленная цель дизайна, а не доказанный факт. Запрещённые как фактически неверные и/или юридически опасные формулировки: «без седации», «без толерантности», «без зависимости», «безопасно с опиоидами». Корректна терминология «функционально селективный» (связывание широкое, селективна эффективность). Утверждения о деменции допустимы строго как «ассоциация описана, причинность не доказана» (риск обратной причинности / protopathic bias). Позиции реестра РФ требуют сверки в ГРЛС.

10. Заключение

Бензодиазепиновый сайт GABA-A — редкий случай, когда молекулярная мишень предоставляет сразу две ортогональные оси для теоретического разделения пользы и вреда: субъединичную ($\alpha 2/\alpha 3$ против $\alpha 1/\alpha 5$) и

эффективностную (от полного агониста до инверсного). Структурная биология последних лет (PDB 6HUP/6HUO/6HUK) показала этот сайт на уровне отдельных контактов и подтвердила, что аффинность и внутренняя активность кодируются разными остатками, делая эффективностную селективность достижимее связывательной. Биология разделения анксиолитизиса и седации реальна и доказана на животных и частично у человека (L-838,417, TPA023).

Тем не менее за полвека эта возможность не воплотилась ни в один зарегистрированный субъединично-селективный анксиолитик. Барьеры лежат вне рецепторной гипотезы: токсикология химического каркаса, крайне низкий человеческий порог $\alpha 1$ -седации и потолок частичного агониста. Сверх того, субъективная привлекательность классических БЗД и их аддиктивность во многом совпадают на $\alpha 1$ -оси, а физическая зависимость, отмена и респираторная синергия с опиоидами вытекают из самого РАМ-механизма и не снимаются субъединичной селективностью. Поэтому честный итог таков: на уровне мишени рычаг сильнее, чем у альтернатив, но клинически он пока не реализован. Идеального бензодиаземина с разведёнными пользой и вредом на рынке нет; любое обещание «анксиолитик без зависимости» — маркетинг или галлюцинация. Концепция жива (darigabat, ENX-102, KRM-II-81, alogabat), но в реальной хронической тревоге у человека её пока никто не «закрыл».

Источники

Структурная биология и картирование кармана. Masiulis S. et al. GABA_A receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology. Nature, 2019 (PDB 6HUP / 6HUO / 6HUK). · Kim J.J., Hibbs R.E. et al., 2020 (PDB 6X3X / 6X3V / 6X3T). · Zhu S., Hibbs R.E. et al., 2018 (PDB 6D6U / 6D6T; PMC6220708). · Lavery D. et al., 2019 (PDB 6I53, рецептор в липидном бислое). · Картирование остатков — PMC2713131; «две критические тирозины» — PubMed 9145922; «разные остатки кодируют binding vs efficacy» — PMC3127544. · $\alpha 5$ Loop C / TSTGEY, cryo-EM — Nat Struct Mol Biol, 2023.

Субъединичная карта и делимость: Löw K., Crestani F., Rudolph U., Möhler H. et al. — pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11179437/; Rudolph U. et al., 1999 — PubMed 10548105; $\alpha 3$ -анксиолитизис — J Neurosci 2005, jneurosci.org/content/25/46/10682; обзор IUPHAR — Pharmacol Rev, 2024; Atack J.R. — PMC6494020; Mol Pharmacol 99(1):39.

- **Подкрепление / abuse:** Tan K.R., Lüscher C. et al. Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. Nature, 2010 — nature.com/articles/nature08758; «Hooked on benzodiazepines» — pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4020178/; Engin E., Rudolph U. et al. $\alpha 2$ -NAC, 2014 — nature.com/articles/npp201441; GABA-A subtypes and abuse — pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9879605/.
- **Субтип-селективные кандидаты:** TPA023 PoC — pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6494020/; TPA023 vs lorazepam PK/PD — pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17092968/; AZD7325/6280 human pharmacology — pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6786312/; AZD7325 occupancy — pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5263201/; Imidazenil (no downregulation) — pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1909353/; Bretazenil — en.wikipedia.org/wiki/Bretazenil.
- **Darigabat:** Cerevel/AbbVie Phase 1 acute anxiety topline — news.abbvie.com/2022-02-15-Cerevel-Therapeutics-Announces-Positive-Topline-Results-for-Darigabat-in-Phase-1-Clinical-Trial-in-Acute-Anxiety; Darigabat — en.wikipedia.org/wiki/Darigabat; ClinicalTrials NCT04244175, NCT05941442, NCT04686786.
- **Одобренные:** Clobazam $\alpha 2 > \alpha 1$ — pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6495194/; Clobazam механизм — CNS Drugs, link.springer.com/article/10.2165/11599020-000000000-00000.
- **Зависимость и регуляторика:** FDA boxed warning (обновлён 2020) — fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requiring-boxed-warning-updated-improve-safe-use-benzodiazepine-drug-class; FDA boxed warning опиоид+БЗД, 2016; BZD misuse review — pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6007645/; Alprazolam misuse/withdrawal — pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5846112/; Beers Criteria (AGS), 2023.
- **РФ-регуляторика:** ПП РФ № 681 от 30.06.1998 (ред. 2024), Перечень наркотических средств и психотропных веществ; Приказ МЗ РФ № 459н от 01.09.2023 (ПКУ, действует с 01.09.2024); ФЗ «О рекламе», ст. 24; ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Дисклеймер. Материал носит исключительно образовательно-научный характер, не заменяет консультацию врача и не является назначением, инструкцией по применению или рекламой. Бензодиазепины, Z-препараты и родственные лиганды БЗД-сайта — рецептурные психотропные средства; в РФ подлежат предметно-количественному учёту (ПКУ; ПП РФ № 681, Приказ МЗ № 459н).

Назначение, продолжение и особенно **отмена** — только под наблюдением врача. Резкая самостоятельная отмена при длительном приёме потенциально жизнеугрожающа (судороги, делирий — тот же ГАМК-механизм, что при алкогольной абстиненции); прекращение допустимо только постепенным снижением дозы (таперинг) под медицинским контролем. Утверждения об ассоциации БЗД с деменцией приводятся строго как «ассоциация описана, причинность не доказана». Перспективные кандидаты (darigabat, KRM-II-81, ENX-102, alogabat, imidazenil и др.) — исследуемые, не одобрены; их преимущества над классическими БЗД у человека не доказаны. Дозировки намеренно не приводятся. 18+.