

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

***Valeriana officinalis* L.: un fitocomplesso dinamico**

**Relatore
Prof.ssa Federica Pollastro**

**Candidato
Giulia di Cugno**

**Anno Accademico 2005/26
Sessione estiva**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Corso di Laurea Magistrale in Farmacia

TESI DI LAUREA

***Valeriana officinalis* L.: un fitocomplesso dinamico**

**Relatore
Prof.ssa Federica Pollastro**

**Candidato
Giulia di Cugno**

**Correlatore
Dott. Stefano Salamone**

**Anno Accademico 2005/26
Sessione estiva**

A Nonna

Indice

1. Sommario	pag. 1
2. Etnobotanica: definizione, uso tradizionale ed evoluzione	pag. 3
2.1 Definizione di etnobotanica	pag. 3
2.2 Ruolo nella medicina tradizionale	pag. 5
2.3 Impiego della valeriana nei diversi sistemi di cura tradizionali	pag. 8
2.3.1 Rimedio post-traumatico nei contesti bellici	pag. 12
3. Fitochimica della <i>V. officinalis</i>	pag. 15
3.1 Introduzione alla fitochimica	pag. 15
3.2 <i>V. officinalis</i> e metaboliti secondari	pag. 19
3.3 Il fitocomplesso della valeriana: strutture e classi chimiche	pag. 26
3.4 Biosintesi e via dell'acido mevalonico	pag. 30
4. Attività biologica	pag. 34
4.1 Meccanismo d'azione	pag. 34
4.2 Attività biologica di <i>Valeriana officinalis</i>	pag. 36
4.3 Stabilità, degradazione, tossicità e sicurezza dei principi attivi	pag. 41
4.4 Fitocomplesso e sinergia	pag. 46
4.5 Standardizzazione e controllo qualità	pag. 49
5. Sicurezza d'uso e studi clinici a confronto	pag. 52
5.1 Efficacia clinica e sicurezza d'uso	pag. 52
5.2 Azioni farmacologiche	pag. 53
5.3 Studi clinici a confronto con benzodiazepine	pag. 60
6. Conclusioni	pag. 65
7. Bibliografia	pag. 67
8. Ringraziamenti	pag. 78

1. Sommario

La crescente attenzione verso i rimedi naturali e le terapie complementari ha riportato al centro dell'interesse scientifico discipline tradizionali come l'etnobotanica, che studia le relazioni tra le piante e le popolazioni umane, con particolare riferimento agli usi medicinali. In questo contesto, la *Valeriana officinalis* L. rappresenta una delle specie più rilevanti per la sua lunga storia d'impiego come rimedio fitoterapico, soprattutto nel trattamento dei disturbi del sonno e dell'ansia. L'utilizzo della valeriana affonda le sue radici nelle pratiche mediche tradizionali di diverse culture, dove veniva impiegata per le sue proprietà sedative, rilassanti e, in alcuni casi, come supporto in condizioni di stress acuto. Nel corso del tempo, tali applicazioni empiriche hanno stimolato l'interesse della comunità scientifica, portando a studi approfonditi sulla sua composizione chimica, sui meccanismi d'azione e sulla reale efficacia clinica.

Il presente elaborato si propone, pertanto, di analizzare in modo critico e sistematico la *V. officinalis*, partendo dalle sue origini etnobotaniche fino ad arrivare agli impieghi moderni in ambito farmacologico e fitoterapico. Particolare attenzione verrà dedicata alla complessità del fitocomplesso, alla stabilità dei principi attivi e agli aspetti relativi alla sicurezza ed efficacia, con l'obiettivo di fornire una visione integrata tra tradizione ed evidenza scientifica. Nel capitolo 2 verrà introdotta l'etnobotanica, definendone i principi fondamentali e il ruolo nella medicina tradizionale. Sarà approfondito l'impiego della valeriana nei diversi sistemi di cura, includendo anche contesti specifici come l'utilizzo post-traumatico in ambito bellico, evidenziando al contempo l'evoluzione delle conoscenze e la transizione verso applicazioni più moderne.

Il capitolo 3 sarà dedicato alla fitochimica della *V. officinalis*. Dopo una panoramica generale sulla disciplina, verranno descritti i principali metaboliti secondari presenti nella pianta e analizzato il concetto di fitocomplesso. Verranno, inoltre, approfonditi aspetti fondamentali quali la biosintesi dei composti attivi, con particolare riferimento alla via dell'acido mevalonico, nonché la stabilità dei principi attivi e le problematiche legate alla loro conservazione e degradazione. Il capitolo 4 analizzerà l'attività farmacologica della valeriana, approfondendone il meccanismo d'azione e i principali effetti biologici. Verrà, inoltre, discusso il ruolo della sinergia tra i diversi componenti

del fitocomplesso e l'importanza della standardizzazione dei preparati, elementi essenziali per garantirne riproducibilità ed efficacia.

Infine, il capitolo 5 sarà invece dedicato alla sicurezza d'uso e alla valutazione dell'efficacia clinica. Saranno esaminati i principali studi clinici disponibili, con particolare attenzione al confronto con i farmaci di sintesi, come le benzodiazepine, oltre alla valutazione delle possibili interazioni, controindicazioni e profilo di tollerabilità. Nelle conclusioni verranno sintetizzati i risultati emersi, evidenziando punti di forza e limiti dell'impiego della valeriana in ambito terapeutico, con uno sguardo alle prospettive future della ricerca nel campo della fitoterapia.

Capitolo 2

Etnobotanica: definizione, uso tradizionale ed evoluzione

2.1 Definizione di etnobotanica

L'etnobotanica è una disciplina scientifica interdisciplinare che studia le relazioni tra le popolazioni umane e le piante, con particolare attenzione agli usi tradizionali, culturali e simbolici delle specie vegetali. Essa si colloca all'intersezione tra botanica, antropologia, farmacologia e storia, integrando approcci metodologici differenti per comprendere come le comunità umane percepiscono, classificano e utilizzano le risorse vegetali nel proprio ambiente naturale (Aremu et al., 2024).

In senso generale, l'etnobotanica può essere definita come lo studio del sapere tradizionale relativo alle piante, includendo non solo gli usi medicinali, ma anche quelli alimentari, rituali, artigianali e tecnologici. Questa disciplina si distingue da altri ambiti della botanica per il suo focus sulle conoscenze locali, spesso tramandate oralmente, che riflettono un'interazione dinamica tra cultura e natura. Come evidenziato da Aremu e colleghi nel 2024, l'etnobotanica non si limita a catalogare le specie vegetali utilizzate, ma analizza anche il contesto socio-culturale in cui tali pratiche si sviluppano, contribuendo alla comprensione dei sistemi di conoscenza tradizionali (Aremu et al., 2024).

Dal punto di vista storico, l'etnobotanica affonda le sue radici nelle prime esplorazioni botaniche, configurandosi, tuttavia, come disciplina autonoma solo tra la fine del XIX e l'inizio del XX secolo. In particolare, lo sviluppo dell'etnobotanica moderna è stato favorito dagli studi condotti nelle regioni del Nord America occidentale, dove i ricercatori iniziarono a documentare sistematicamente le conoscenze botaniche delle popolazioni indigene. Questo approccio ha segnato il passaggio da una semplice raccolta di dati naturalistici a un'analisi più complessa delle interazioni tra esseri umani e piante (Prakofjewa et al., 2022).

Nel corso del XX secolo, l'etnobotanica ha subito un'evoluzione significativa, ampliando il proprio campo di indagine e adottando metodologie sempre più rigorose.

In particolare, a partire dagli anni '90 si è assistito ad una crescente istituzionalizzazione della disciplina, con l'introduzione di programmi accademici dedicati e un aumento dell'interesse scientifico a livello globale. Questo sviluppo ha contribuito a consolidare l'etnobotanica come campo di studio riconosciuto, capace di fornire contributi rilevanti non solo in ambito botanico, ma anche in quello medico, ecologico e socio-economico (Figura 1) (Helfend et al., 2023).

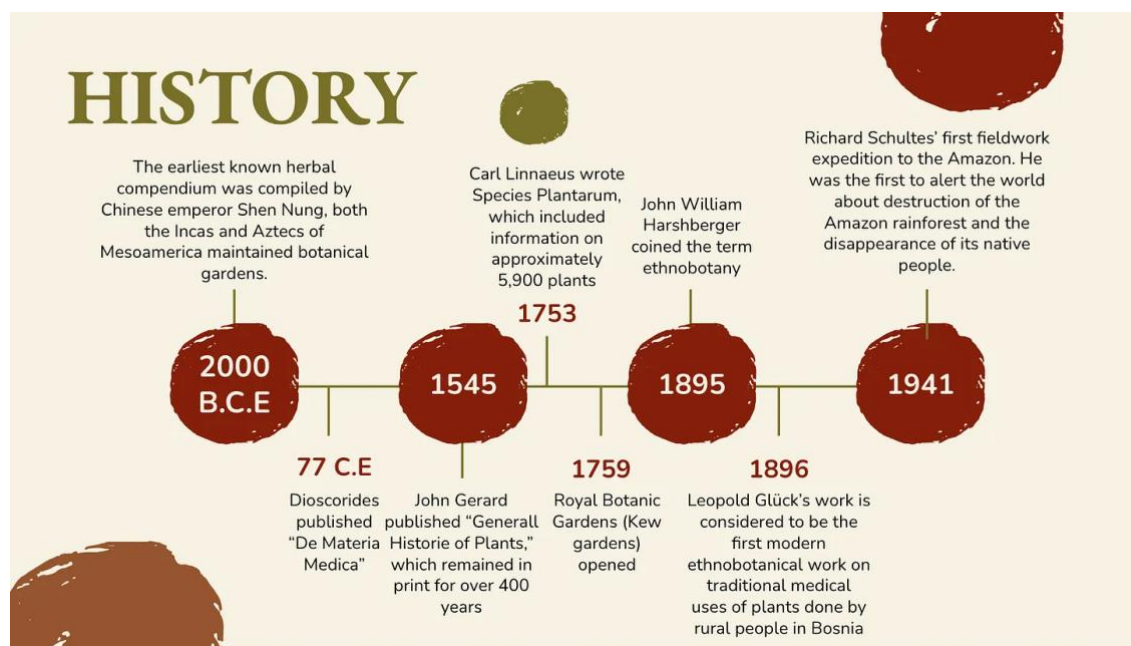


Figura 1: Riepilogo storico dell'uso della *Valeriana officinalis* nei diversi contesti culturali e terapeutici, dalla tradizione popolare europea e asiatica fino agli impieghi militari durante i conflitti mondiali, evidenziando le principali applicazioni per disturbi del sonno, ansia e stress acuto. (Helfend et al., 2023)

Un aspetto fondamentale dell'etnobotanica è rappresentato dalla sua dimensione critica e analitica. Studi recenti, come quello di Prakofjewa e colleghi del 2022, hanno evidenziato come le conoscenze botaniche tradizionali possano variare significativamente a livello locale, pur mostrando sovrapposizioni nei sistemi ufficiali di classificazione e utilizzo delle piante medicinali. Ciò dimostra come l'etnobotanica non sia una disciplina statica, ma un campo dinamico all'interno del quale le conoscenze si trasformano nel tempo in risposta a fattori culturali, ambientali e storici. Inoltre, l'etnobotanica svolge un ruolo cruciale nella conservazione della biodiversità

e del patrimonio culturale immateriale (Prakofjewa et al., 2022). La documentazione delle conoscenze tradizionali consente infatti di preservare informazioni preziose che rischiano di andare perdute a causa dei processi di globalizzazione e modernizzazione. In questo senso, la disciplina assume anche una valenza etica, promuovendo il rispetto e la valorizzazione delle comunità locali e dei loro sistemi di conoscenza (Aremu et al., 2024).

Un ulteriore elemento distintivo dell'etnobotanica è la sua applicabilità in ambito scientifico e farmaceutico. Le conoscenze tradizionali rappresentano spesso un punto di partenza per la ricerca di nuovi composti bioattivi e per lo sviluppo di prodotti terapeutici innovativi. Sebbene questo aspetto sarà approfondito successivamente, è importante sottolineare come l'etnobotanica contribuisca a colmare il divario tra sapere empirico e ricerca scientifica, favorendo un approccio integrato allo studio delle piante. L'etnobotanica può essere, quindi, considerata una disciplina chiave per comprendere il rapporto tra esseri umani e mondo vegetale. Attraverso l'analisi delle conoscenze tradizionali e delle pratiche culturali, essa offre strumenti utili per valorizzare la biodiversità, promuovere la sostenibilità e supportare lo sviluppo di nuove applicazioni scientifiche. La sua natura interdisciplinare e il suo approccio olistico la rendono particolarmente rilevante nel contesto attuale, caratterizzato da una crescente attenzione verso le risorse naturali e il loro utilizzo consapevole (Prakofjewa et al., 2022).

2.2 Ruolo nella medicina tradizionale

L'etnobotanica riveste un ruolo centrale nello studio e nella comprensione dei sistemi di medicina tradizionale, in quanto consente di analizzare in modo sistematico l'impiego delle piante come risorse terapeutiche all'interno di differenti contesti culturali. Le conoscenze etnobotaniche rappresentano, infatti, il risultato di un lungo processo di osservazione empirica, sperimentazione e trasmissione intergenerazionale, costituendo una base fondamentale per l'identificazione di rimedi naturali utilizzati nella prevenzione e nel trattamento di numerose patologie (Banerjee, 2024).

All'interno dei sistemi di medicina tradizionale, le piante medicinali non sono semplicemente considerate come fonti di principi attivi, ma assumono un significato più ampio, spesso legato a dimensioni simboliche, spirituali e sociali. L'approccio etnobotanico permette di comprendere tali aspetti, evidenziando come l'uso terapeutico delle piante sia strettamente connesso al contesto culturale e alle credenze delle comunità locali. In questo senso, la medicina tradizionale può essere definita come un sistema complesso e integrato, in cui le conoscenze botaniche si intrecciano con pratiche rituali e concezioni olistiche della salute (Banerjee, 2024).

Numerosi studi etnobotanici hanno documentato l'ampio utilizzo delle piante medicinali in diverse regioni del mondo, sottolineandone l'importanza sia per la salute umana che animale. Ad esempio, ricerche condotte in Etiopia da Mekonnen e colleghi nel 2022, hanno evidenziato come le comunità locali facciano largo uso di specie vegetali per il trattamento di malattie comuni, basandosi su conoscenze tramandate oralmente e adattate alle risorse disponibili nel territorio (Mekonnen et al., 2022). Analogamente, studi realizzati in Malawi, in particolare quello condotto da Chisamile e colleghi nel 2023, hanno mostrato come le piante siano impiegate nel trattamento di malattie infettive, rappresentando spesso l'unica forma di assistenza sanitaria accessibile in contesti caratterizzati da limitate risorse mediche (Chisamile et al., 2023). L'importanza dell'etnobotanica nella medicina tradizionale si estende anche alla sua applicazione nella ricerca scientifica moderna, in particolare nel campo della scoperta di nuovi farmaci. Le conoscenze tradizionali fungono, infatti, da guida per l'identificazione di specie vegetali con potenziale attività biologica, riducendo i tempi e i costi associati alla ricerca farmacologica. Questo approccio, noto come "*drug discovery etnobotanica*", si basa sull'analisi sistematica degli usi tradizionali delle piante per individuare candidati promettenti da sottoporre a studi fitochimici e farmacologici (Salam & Quave, 2018; Zouraris et al., 2025).

Come illustrato in Figura 2, l'approccio etnobotanico rappresenta un ponte tra sapere tradizionale e ricerca scientifica, consentendo di valorizzare le conoscenze locali in un contesto sperimentale rigoroso. Questo modello metodologico ha dimostrato particolare efficacia anche nella ricerca di nuove soluzioni contro la resistenza antimicrobica, un problema globale di crescente rilevanza. Le piante medicinali, grazie

alla loro diversità fitochimica, costituiscono una fonte promettente di nuove molecole bioattive, in grado di contrastare microrganismi resistenti ai farmaci convenzionali (Salam & Quave, 2018).

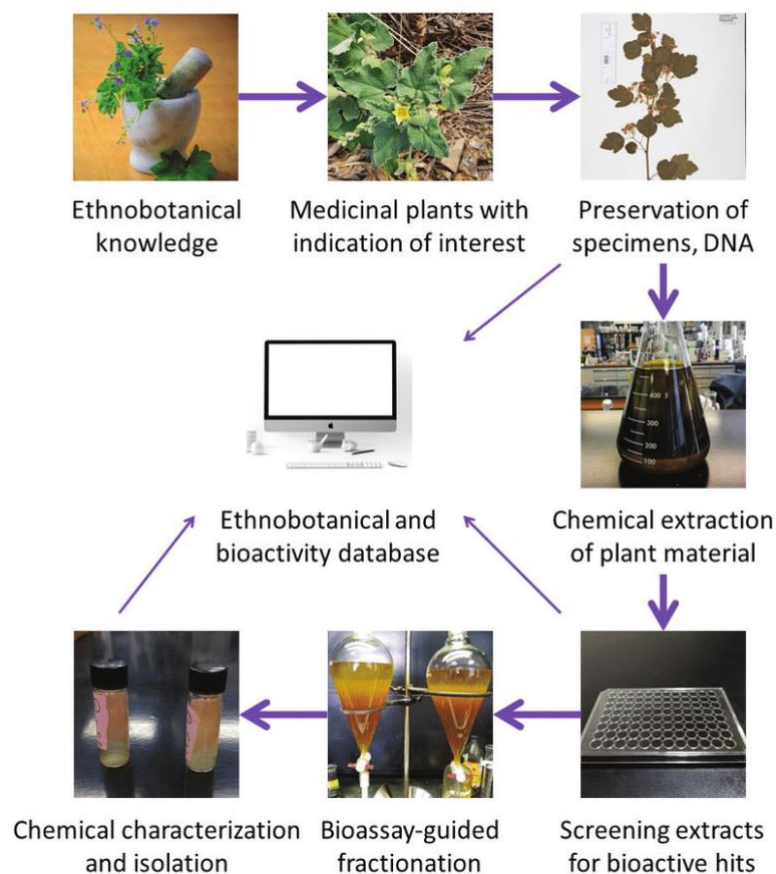


Figura 2: *L'approccio etnobotanico alla scoperta di farmaci. La conoscenza degli usi medicinali tradizionali delle piante viene consultata per identificare le piante con potenziali fitochimici terapeutici. Queste piante vengono quindi raccolte, la loro identità viene verificata e un esemplare di ciascuna pianta viene conservato in un erbario. Il materiale vegetale viene preparato per l'estrazione chimica e gli estratti vengono utilizzati in screening di bioattività. Gli estratti bioattivi vengono poi sottoposti a un processo di frazionamento guidato da bioassay, che porta infine all'isolazione di singoli fitochimici bioattivi. Durante tutto questo processo, i dati vengono registrati in un database.*
(Salam & Quave, 2018)

Parallelamente, iniziative recenti come il progetto EthnoHERBS evidenziano il ruolo strategico dell'etnobotanica nella conservazione della biodiversità e nello sviluppo di soluzioni innovative per la salute. Attraverso la raccolta e l'analisi delle conoscenze

tradizionali, tali programmi mirano a promuovere un uso sostenibile delle risorse vegetali, integrando approcci scientifici avanzati con il patrimonio culturale delle comunità locali (Zouraris et al., 2025).

L'integrazione tra etnobotanica e medicina tradizionale assume, quindi, un'importanza crescente anche nel contesto della medicina complementare e integrativa. Le informazioni raccolte attraverso studi etnobotanici non solo contribuiscono alla validazione scientifica dei rimedi tradizionali, ma favoriscono anche lo sviluppo di nuovi prodotti fitoterapici basati su evidenze sperimentali. In questo modo, l'etnobotanica si configura come uno strumento fondamentale per la valorizzazione delle risorse naturali e per l'innovazione nel settore farmaceutico, mantenendo al contempo un forte legame con le tradizioni culturali (Salam & Quave, 2018; Zouraris et al., 2025).

2.3 Impiego della valeriana nei diversi sistemi di cura tradizionali

Il genere *Valeriana* è caratterizzato da una significativa etnobotanica. Esso comprende un ampio gruppo di piante erbacee perenni appartenenti alla famiglia delle *Caprifoliaceae*, le cui radici e rizomi sono tradizionalmente impiegati a scopo medicinale. Tali organi vegetali sono caratterizzati da un odore intenso e peculiare e da un sapore leggermente amaro, caratteristiche organolettiche che ne hanno favorito il riconoscimento e l'utilizzo nelle pratiche terapeutiche tradizionali (Li et al., 2022). A livello globale, sono state identificate oltre 200 specie di *Valeriana*, distribuite prevalentemente in Europa, Asia e America, anche se solo alcune di esse hanno acquisito rilevanza in ambito medico tradizionale e successivamente scientifico (Li et al., 2022).

La diffusione geografica ha determinato la nascita di tradizioni terapeutiche locali che, pur variegata, condividono molteplici indicazioni cliniche comuni, soprattutto nell'ambito dei disturbi del sistema nervoso. Nella Medicina Tradizionale Cinese (MTC), sono utilizzate diverse specie del genere *Valeriana*, tra cui *Valeriana officinalis* L., *Valeriana jatamansi* Jones ex Roxb., *Valeriana amurensis* Smirn. e *Valeriana*

hardwickii Wall. ex Roxb. sono impiegate come parte della droga nota come *Rhizoma et Radix Valerianae* (RERV). Questa preparazione era storicamente destinata al trattamento di insonnia, ansia, palpitazioni, isteria e disturbi emotivi, ma anche di patologie somatiche quali dolori addominali, artralgie reumatiche e cefalee (Li et al., 2022).

In particolare, *V. jatamansi* ha un ruolo rilevante nelle pratiche terapeutiche di minoranze etniche come Mongoli, Tibetani e Uiguri, come riportato nel Compendio di Materia Medica della dinastia Ming, dove veniva descritta come rimedio per disturbi nervosi e psicosomatici. L'uso di decotti acquosi di questa specie per trattamenti di epatite, orticaria e disturbi gastrointestinali evidenzia la versatilità terapeutica e la centralità della pianta nella medicina tradizionale asiatica (Li et al., 2022). Parallelamente, nella medicina tradizionale europea, *V. officinalis* è stata impiegata sin dall'antichità come sedativo e calmante. Popolazioni dell'antica Grecia e Roma utilizzavano le radici e i rizomi per favorire il rilassamento, alleviare tensioni nervose e migliorare la qualità del sonno. Questi utilizzi si sono mantenuti nel tempo fino a essere formalizzati in epoca moderna attraverso l'inclusione della valeriana nelle farmacopee ufficiali, come la Farmacopea Europea, che ha contribuito alla standardizzazione delle preparazioni (Li et al., 2022).

L'uso della pianta non si limitava a trattamenti singoli, spesso era combinata con altre specie per creare formulazioni sinergiche, come *Melissa officinalis*, *Ziziphus jujuba* o *Humulus lupulus*, al fine di potenziare gli effetti ipnotici e sedativi e modulare l'eccitazione del sistema nervoso (Li et al., 2022; Gammoh et al., 2023). Studi recenti, quali quello condotto da Gammoh e colleghi nel 2023, confermano che tali combinazioni possano avere effetti sinergici, ad esempio sulla riduzione del dolore e sul sistema oppioide endogeno, dimostrando la validità delle pratiche tradizionali (Gammoh et al., 2023).

L'impiego tradizionale della valeriana non era esclusivamente terapeutico, ma spesso integrava una comprensione olistica della salute. Le pratiche etnobotaniche riconoscevano le interazioni tra pianta, paziente e ambiente, enfatizzando l'importanza del contesto culturale nella somministrazione dei rimedi (Aremu et al., 2024; Prakofjewa et al., 2022).

Questa prospettiva olistica emerge chiaramente anche nell'uso contemporaneo della valeriana come pianta medicinale, in cui vengono considerate variabili come la qualità delle radici, la provenienza geografica e la composizione fitochimica, elementi già intuitivamente selezionati dai praticanti tradizionali. Nel dettaglio, Ascanio-Umpiérrez nel 2022 ha analizzato il consumo di piante medicinali indicate per insonnia e ansia sull'isola di Tenerife, rilevando che la valeriana, il tiglio e la passiflora erano le piante più utilizzate (Ascanio-Umpiérrez, 2022). Jensen e colleghi nel 2022 hanno condotto una revisione simile nel bacino del Mediterraneo, evidenziando che valeriana, melissa e camomilla spiccavano per le loro proprietà sedative-calmanti. In entrambi i casi, la valeriana si conferma come la pianta medicinale maggiormente impiegata per la gestione dei disturbi del sonno e dell'ansia (Jensen et al., 2022).

I rizomi, le radici e gli stoloni rappresentano gli organi vegetali che contengono le molecole attive, come valepotriati e acido valerenico, responsabili dell'effetto ansiolitico e sedativo. Questi principi attivi sono alla base della moderna farmacologia della pianta e della sua applicazione clinica in fitoterapia (Li et al., 2022; Jáudenes-Marrero et al., 2026).

La Figura 3 illustra le diverse forme di radice di *V. officinalis* commercializzate, evidenziando l'ampia disponibilità di preparazioni standardizzate per uso alimentare e terapeutico. Come riportato da Jáudenes-Marrero e colleghi nel 2026, le radici vendute nelle Canarie mostrano la presenza di composti bioattivi ma anche tracce di metalli, sottolineando l'importanza di controlli di qualità rigorosi nella catena di produzione e distribuzione. La figura seguente integra visivamente le informazioni relative alla varietà di forme in cui la radice viene commercializzata e utilizzata (Figura 3) (Jáudenes-Marrero et al., 2026).

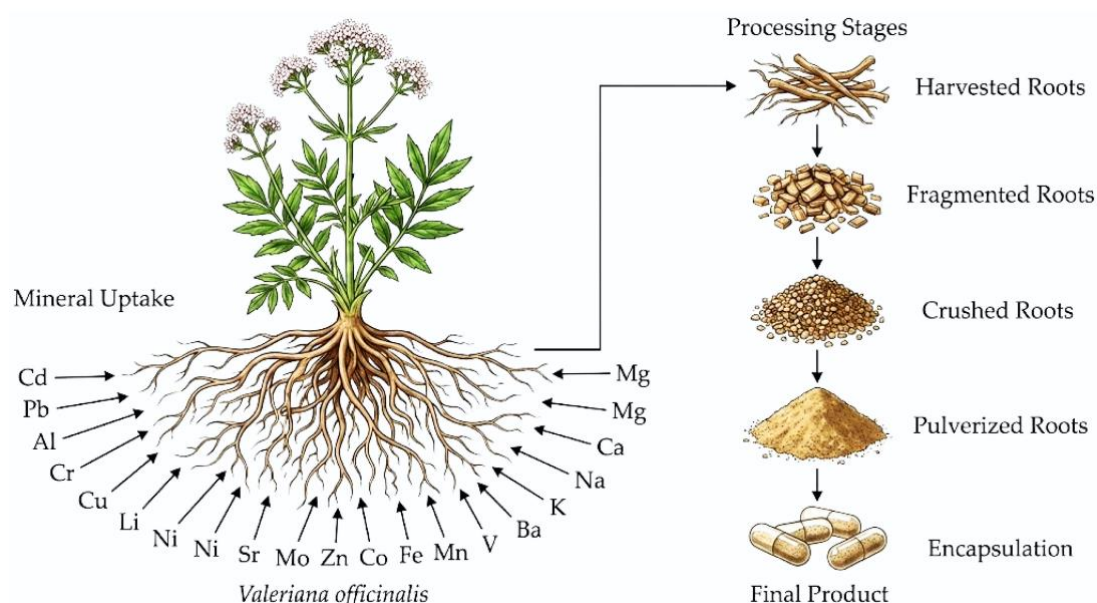


Figura 3: *Valeriana officinalis* e le forme di radice di valeriana commercializzate.

(Jáudenes-Marrero et al., 2026)

Oltre alle applicazioni terapeutiche, l'uso tradizionale della valeriana si estende a disturbi gastrointestinali, cardiovascolari e dolorosi. L'olio essenziale di *V. officinalis* è stato storicamente impiegato per migliorare i sintomi dell'*angina pectoris* e dell'ischemia miocardica, mentre estratti liquidi e decotti sono stati utilizzati per alleviare dismenorrea e spasmi addominali (Li et al., 2022; Muhetaer et al., 2025).

La molteplicità dei composti bioattivi, che include iridoidi, flavonoidi, alcaloidi e lignani, rende la pianta adatta a trattamenti eterogenei, con effetti ansiolitici, sedativi, antispasmodici e analgesici (Li et al., 2022).

Infine, la diffusione geografica e la diversità delle tradizioni terapeutiche hanno favorito un fenomeno di validazione empirica della pianta: specie diverse e contesti culturali differenti convergono nell'uso della valeriana per condizioni simili, suggerendo l'esistenza di un consenso tradizionale basato sull'efficacia osservata attraverso generazioni. Questa osservazione costituisce un ponte tra conoscenze storiche e studi scientifici moderni, che hanno confermato la rilevanza della valeriana nella gestione di insonnia, ansia e stress, dimostrando come la tradizione possa guidare le applicazioni contemporanee (Li et al., 2022; Gammoh et al., 2023; Jáudenes-Marrero et al., 2026).

2.3.1 Rimedio post-traumatico nei contesti bellici

L'impiego della *V. officinalis* e di specie affini nei contesti bellici rappresenta uno degli esempi più significativi di applicazione storica delle piante medicinali per la gestione dello stress acuto e dei disturbi post-traumatici. Durante la Prima e la Seconda Guerra Mondiale, le radici e i rizomi di valeriana venivano regolarmente utilizzati come sedativo naturale per i soldati affetti da “*shell shock*”, una sindrome che oggi verrebbe identificata come disturbo post-traumatico da stress (PTSD) (Murti et al., 2011).

Questo impiego non era, tuttavia, limitato esclusivamente ai militari; anche i civili esposti a bombardamenti o a situazioni di conflitto prolungato beneficiavano della somministrazione della valeriana, soprattutto come supporto per l'insonnia e per alleviare gli stati ansiosi acuti (Murti et al., 2011; Bissanti, 2022).

L'ampia diffusione di questa pratica suggerisce, quindi, che la pianta venisse percepita come un rimedio sicuro ed efficace in condizioni di stress estremo, basato su evidenze empiriche accumulate dalla tradizione popolare e dalle osservazioni dei medici militari dell'epoca. Secondo Shinjyo e colleghi, la valeriana era spesso somministrata sotto forma di estratti, decotti o tinture, con l'obiettivo di calmare i nervi, ridurre l'irrequietezza e alleviare i sintomi fisici ed emotivi associati a stress intenso, come palpitazioni, sudorazione, tensione muscolare e disturbi del sonno (Shinjyo et al., 2021),

Le applicazioni erano strettamente legate all'esperienza diretta dei praticanti e alle conoscenze tramandate attraverso manuali medici non ufficiali, oltre che alle ricette popolari diffuse tra le truppe. Bissanti nel 2022 sottolineava come i soldati soggetti a bombardamenti intensi o a esperienze traumatiche acute spesso ricevevano radici di valeriana per prevenire episodi di psicosi traumatica o per mitigare stati di forte ansia, confermando il ruolo della pianta come stabilizzatore emotivo in contesti di estrema tensione (Bissanti et al. 2022).

Le evidenze epidemiologiche moderne confermano l'ampia diffusione di PTSD nei contesti bellici. Secondo Zasiakina e colleghi in uno studio del 2025, gli adolescenti esposti a conflitti armati mostrano tassi elevati di PTSD, caratterizzato da ansia persistente, insonnia, iperattivazione fisiologica e comportamenti evitanti,

evidenziando la necessità di strategie terapeutiche efficaci per la gestione di tali sintomi (Zasiekina et al., 2025).

In questo contesto, l'esperienza storica con la valeriana può essere interpretata come un primo approccio terapeutico empirico volto a ridurre gli effetti neurofisiologici e comportamentali dello stress post-traumatico. Studi preclinici su *V. jatamansi* forniscono ulteriori conferme sull'efficacia della pianta nel modulare i processi neurochimici legati al PTSD. Yang e colleghi nel 2021 hanno evidenziato che gli estratti di *V. jatamansi* riducono comportamenti ansiosi nei modelli animali, modulano l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), influenzando la plasticità neuronale nei circuiti associati alla memoria traumatica. Questi risultati suggeriscono che i benefici osservati nei soldati durante i conflitti mondiali non erano esclusivamente dovuti a un effetto placebo, ma trovano supporto in meccanismi biologici verificabili che regolano ansia, iperattivazione fisiologica e disturbi del sonno. In questo contesto, gli autori hanno utilizzato un modello murino combinando stress prolungato singolo (SPS) e shock elettrico al piede (FS) per riprodurre i sintomi da PTSD. Successivamente, sono stati condotti esperimenti comportamentali, tra cui il test del campo aperto, insieme a esami istopatologici dell'ippocampo, per valutare l'impatto degli estratti di *V. jatamansi* sulla funzione neuronale. Parallelamente, tramite farmacologia di rete, è stato previsto il meccanismo molecolare alla base dell'effetto anti-PTSD della pianta. La validazione di tali previsioni è stata effettuata con test in vivo, combinando saggi immunoenzimatici (ELISA) e PCR in tempo reale per misurare i livelli di ormoni HPA, neurotrasmettitori e l'espressione genica di enzimi e recettori endocannabinoidi (eCB) (Figura 4).

Questa integrazione di approcci comportamentali, molecolari e computazionali fornisce un quadro completo dei meccanismi d'azione di *V. jatamansi*, mostrando come i suoi estratti possano modulare simultaneamente l'asse HPA, il sistema neurotrasmettitoriale e la plasticità neuronale per ridurre i sintomi legati al trauma. La figura seguente illustra schematicamente l'intero percorso sperimentale, dai modelli preclinici alla validazione dei meccanismi molecolari, offrendo un riferimento visivo per comprendere come la pianta possa essere utilizzata come integratore nella prevenzione e nel trattamento del PTSD nei contesti moderni e tradizionali (Yang et

al., 2021).

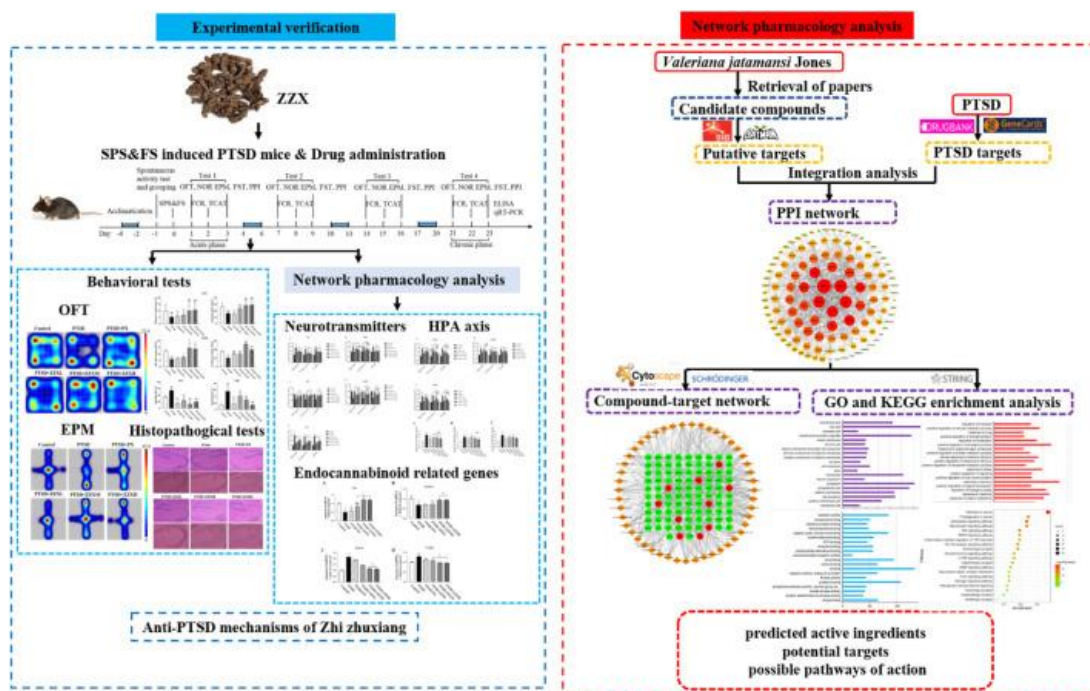


Figura 4: Schema illustrativo della ricerca preclinica su *Valeriana jatamansi* per il trattamento del PTSD (Yang et al., 2021).

In un'ottica etnobotanica, l'uso della valeriana nei contesti bellici rappresenta un'estensione naturale delle pratiche tradizionali impiegate per trattare stati emotivi alterati. Radici e rizomi erano già impiegati nella medicina popolare per contrastare ansia, insonnia, irrequietezza e palpitazioni, e le esperienze belliche hanno fornito l'opportunità di osservazioni su larga scala in condizioni di stress estremo (Murti et al., 2011; Bissanti, 2022). L'applicazione nei contesti militari ha permesso di consolidare la conoscenza empirica e di documentare in maniera sistematica l'efficacia della pianta, anticipando in modo significativo concetti oggi centrali nel trattamento integrato dei disturbi post-traumatici (Zasiekina et al., 2025; Yang et al., 2021).

L'uso della pianta nei conflitti mondiali non solo ha contribuito a ridurre l'impatto dello stress acuto sui soldati e sui civili, ma ha anche rappresentato un modello di applicazione su larga scala della medicina tradizionale in situazioni di emergenza, anticipando concetti attuali di interventi integrati per la gestione del PTSD e dei disturbi d'ansia correlati (Murti et al., 2011; Yang et al., 2021; Zasiekina et al., 2025).

Capitolo 3

Fitochimica della *V. officinalis*

3.1 Introduzione alla fitochimica

La fitochimica rappresenta il ramo della chimica dei prodotti naturali che studia i composti bioattivi presenti nelle piante, la loro struttura chimica, biosintesi, funzione biologica e potenziale terapeutico. Il termine deriva dall'unione delle parole greche *phyton* ("pianta") e *chemia* ("chimica") e identifica una disciplina interdisciplinare che integra botanica, farmacognosia, biochimica, farmacologia e biologia molecolare. Tale materia si occupa in particolare dell'identificazione dei metaboliti vegetali responsabili delle attività biologiche osservate nelle piante medicinali, consentendo di comprendere il legame tra composizione chimica ed effetti farmacologici (Popovic & Rijkers, 2025).

Nel corso degli ultimi decenni, l'interesse verso la fitochimica è aumentato considerevolmente grazie alla crescente attenzione nei confronti dei prodotti naturali e della medicina tradizionale. Numerosi farmaci di origine vegetale derivano, infatti, dall'isolamento di metaboliti secondari inizialmente identificati attraverso osservazioni etnobotaniche e successivamente studiati mediante approcci fitochimici avanzati, come nel caso di alcaloidi e terpenoidi quali morfina, chinina, paclitaxel e artemisinina. La fitochimica moderna non si limita, dunque, alla semplice identificazione delle molecole presenti in una pianta, ma analizza anche le interazioni tra i diversi costituenti, i meccanismi di azione biologica, la biodisponibilità, la tossicità e la stabilità dei composti attivi (Vitale et al., 2022).

Dal punto di vista biologico, le piante producono una vasta gamma di sostanze chimiche che possono essere suddivise in metaboliti primari e metaboliti secondari. I metaboliti primari comprendono carboidrati, proteine, lipidi e acidi nucleici, indispensabili per la crescita e il metabolismo cellulare della pianta. I metaboliti secondari, invece, non partecipano direttamente ai processi vitali fondamentali, ma svolgono funzioni ecologiche essenziali, come la difesa contro patogeni, insetti e stress

ambientali, oltre all'attrazione di impollinatori e alla comunicazione interspecifica (Kumar et al., 2023).

La produzione di metaboliti secondari nelle piante medicinali è strettamente regolata da complessi meccanismi di adattamento che si attivano in risposta a condizioni di stress ambientale, sia di natura biotica sia abiotica. In particolare, fattori come attacchi da parte di patogeni, erbivori o microrganismi, così come condizioni avverse quali siccità, eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta, variazioni termiche estreme e salinità del suolo, inducono una rimodulazione del metabolismo vegetale che comporta l'attivazione di specifiche vie biosintetiche secondarie. Tale risposta fisiologica si traduce in un incremento della produzione di composti fitochimici con funzione principalmente difensiva e adattativa, tra cui flavonoidi, terpenoidi, alcaloidi e composti fenolici, che svolgono un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi cellulare e nella protezione dei tessuti vegetali dallo stress ossidativo.

In tale scenario, Ramadan e Ibrahim nel 2021 evidenziavano come questi metaboliti non rappresentino semplicemente prodotti accessori del metabolismo vegetale, ma veri e propri elementi funzionali coinvolti nei sistemi di difesa della pianta. In condizioni di stress, infatti, si osserva un'intensificazione delle vie metaboliche responsabili della sintesi di molecole con attività antiossidante, antinfiammatoria e antimicrobica, che consentono alla pianta di aumentare la propria resilienza e sopravvivenza in ambienti ostili. Questo fenomeno è di particolare rilevanza in fitochimica, poiché contribuisce a spiegare la variabilità qualitativa e quantitativa dei principi attivi presenti nelle piante medicinali, che può cambiare sensibilmente in base alle condizioni ecologiche, climatiche e agronomiche del sito di crescita (Ramadan e Ibrahim, 2021).

Da un punto di vista applicativo, tale plasticità metabolica assume un'importanza fondamentale anche per la medicina e la nutraceutica, in quanto la concentrazione dei metaboliti bioattivi può influenzare direttamente l'efficacia terapeutica dei preparati vegetali. In questo contesto, la comprensione dei meccanismi di risposta allo stress consente non solo di interpretare le differenze fitochimiche tra popolazioni vegetali, ma anche di ottimizzare le condizioni di coltivazione al fine di ottenere materiale vegetale con profili chimici più ricchi e standardizzati (Figura 5) (Ramadan e Ibrahim, 2021).

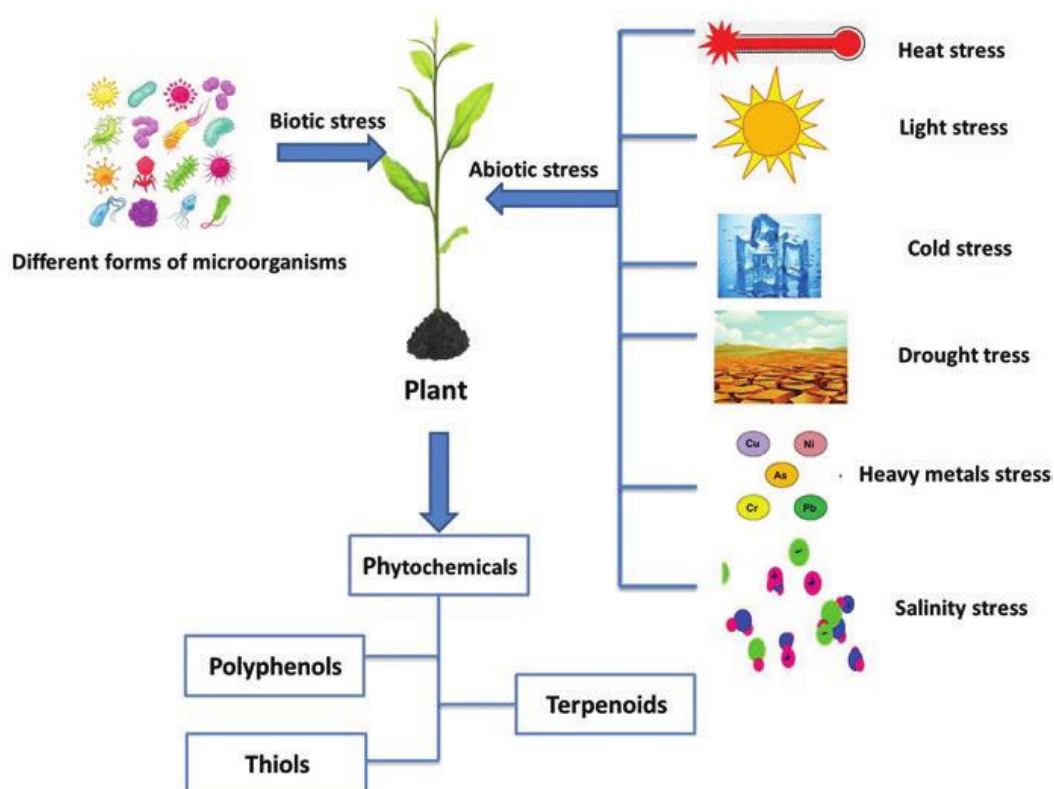


Figura 5: Uno schema diagrammatico mostra la produzione di composti fitochimici nella pianta in condizioni di stress biotico e abiotico.

(Ramadan e Ibrahim, 2021)

Proprio questi metaboliti secondari rappresentano il principale oggetto di studio della fitochimica farmaceutica, poiché molti di essi possiedono attività terapeutiche rilevanti per la salute umana. Le principali classi di metaboliti secondari comprendono alcaloidi, terpenoidi e composti fenolici distinguibili in polichetidi e fenilpropanoidi. Ogni classe presenta specifiche caratteristiche strutturali e differenti proprietà biologiche. Gli alcaloidi, ad esempio, sono composti azotati frequentemente dotati di attività neurofarmacologica; i composti fenolici possiedono marcate proprietà antiossidanti e antinfiammatorie; i terpenoidi contribuiscono spesso agli effetti sedativi, antimicrobici o antispasmodici delle piante medicinali (Popovic & Rijkers, 2025).

La presenza simultanea di molteplici composti bioattivi all'interno di una stessa matrice vegetale determina il cosiddetto “fitocomplesso”, concetto fondamentale nella farmacognosia moderna, secondo cui l'attività terapeutica di una pianta non dipende esclusivamente da una singola molecola, ma dall'interazione sinergica tra numerosi

costituenti. L'evoluzione delle tecniche analitiche ha profondamente trasformato lo studio fitochimico delle piante medicinali. In passato, l'identificazione dei principi attivi era limitata da metodologie relativamente semplici e poco sensibili; oggi, invece, strumenti avanzati come cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC), gascromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC-MS), spettroscopia NMR e tecniche metabolomiche consentono di caratterizzare in maniera dettagliata il profilo chimico delle specie vegetali (Kumar et al., 2023).

Tali approcci permettono non solo di identificare i singoli composti, ma anche di quantificarli, monitorarne la stabilità e valutarne le modificazioni indotte da fattori ambientali, genetici o tecnologici. Un aspetto centrale della fitochimica moderna riguarda, inoltre, l'influenza delle condizioni ambientali sulla composizione chimica delle piante medicinali. Fattori come clima, altitudine, tipo di suolo, esposizione alla luce, disponibilità idrica e stress biotici possono modificare significativamente la concentrazione dei metaboliti secondari (Vitale et al., 2022). Anche il periodo di raccolta, le modalità di essiccazione e i processi di conservazione influenzano la qualità fitochimica della droga vegetale. Per questo motivo, la standardizzazione dei preparati fitoterapici rappresenta oggi una priorità fondamentale per garantire efficacia terapeutica, sicurezza e riproducibilità clinica (Vitale et al., 2022).

La fitochimica svolge, inoltre, un ruolo essenziale nello sviluppo di nuovi farmaci. Numerose molecole attualmente utilizzate in terapia derivano da composti vegetali studiati inizialmente in ambito fitochimico. L'identificazione di metaboliti bioattivi consente infatti di sviluppare farmaci naturali o semisintetici con specifici target farmacologici. Parallelamente, la crescente diffusione della fitoterapia ha reso necessaria una valutazione scientifica rigorosa delle proprietà biologiche delle piante medicinali, al fine di validarne gli impieghi tradizionali attraverso evidenze sperimentali e cliniche (Popovic & Rijkers, 2025).

La relazione tra fitochimica e attività biologica emerge chiaramente anche negli studi sulle piante utilizzate nella guarigione delle ferite, nei disturbi neurologici e nelle patologie infiammatorie. In tal senso, Vitale e colleghi nel 2022 evidenziavano come flavonoidi, terpeni e composti fenolici possano modulare processi cellulari complessi, tra cui risposta infiammatoria, proliferazione cellulare, stress ossidativo e

rigenerazione tissutale (Vitale et al., 2022). Analogamente, Ziani e colleghi nel 2025, nel loro studio sullo zafferano (*Crocus sativus*), sottolineano come la comprensione dettagliata della composizione fitochimica sia indispensabile per interpretare i meccanismi molecolari alla base delle attività farmacologiche e tossicologiche delle piante medicinali. La fitochimica contemporanea assume, quindi, un ruolo strategico nell'integrazione tra conoscenze tradizionali e medicina basata sulle evidenze. Attraverso lo studio sistematico dei composti bioattivi vegetali, questa disciplina consente di comprendere le basi scientifiche dell'efficacia terapeutica delle piante medicinali, contribuendo allo sviluppo di preparati fitoterapici standardizzati, sicuri e farmacologicamente caratterizzati (Ziani et al., 2025).

3.2 *V. officinalis* e metaboliti secondari

La composizione chimica della *V. officinalis* costituisce uno degli aspetti più studiati nell'ambito della fitochimica farmaceutica, in quanto strettamente correlata alle proprietà biologiche e terapeutiche attribuite alla pianta. Le radici e i rizomi della valeriana contengono un'elevata varietà di metaboliti secondari, appartenenti a differenti classi chimiche, tra cui sesquiterpeni, iridoidi, lignani, flavonoidi, alcaloidi, composti fenolici e oli essenziali. La complessità del profilo fitochimico della specie riflette la notevole diversità biosintetica del genere Valeriana e rappresenta uno dei principali fattori responsabili della molteplicità degli effetti farmacologici osservati nei preparati fitoterapici (Zhao et al., 2025).

Dal punto di vista botanico e farmacognostico, le principali parti medicinali della pianta sono rappresentate dalle radici, dai rizomi e, in misura minore, dagli stoloni sotterranei. Tali organi accumulano elevate concentrazioni di metaboliti secondari, soprattutto composti volatili e sesquiterpenici, responsabili del caratteristico odore intenso della droga vegetale. L'aroma tipico della valeriana deriva principalmente dalla presenza di oli essenziali contenenti acidi sesquiterpenici e derivati terpenoidi, che svolgono funzioni ecologiche di difesa e comunicazione chimica nella pianta (Średnicka-Tober et al., 2022).

Tra i principali metaboliti secondari identificati nella *V. officinalis* rivestono particolare importanza i sesquiterpeni, una classe di composti terpenici costituiti da quindici atomi di carbonio derivanti dalla condensazione di tre unità isopreniche. Studi fitochimici recenti hanno identificato numerosi sesquiterpenoidi nelle radici e nei rizomi della valeriana, evidenziandone l'elevata diversità strutturale. In tal senso, Wang e colleghi nel 2020 hanno isolato diversi nuovi sesquiterpeni da *Valeriana officinalis* var. *latifolia*, sottolineando il ruolo di tali composti nella caratterizzazione chemiotassonomica della specie. Gli autori evidenziano inoltre che i sesquiterpeni rappresentano uno dei gruppi fitochimici predominanti nella valeriana, contribuendo in maniera significativa alle proprietà biologiche attribuite alla pianta. La Figura seguente mostra schematicamente alcune delle principali classi di composti chimici isolate da *Valeriana officinalis* var. *latifolia*, evidenziando la complessità strutturale dei metaboliti secondari presenti nei rizomi e nelle radici della pianta (Figura 6) (Wang et al., 2020).

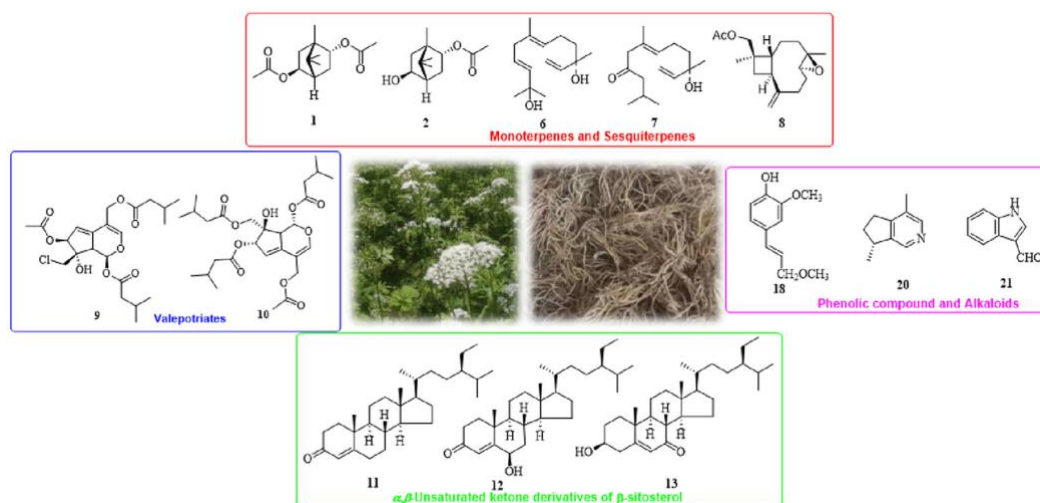


Figura 6: Componenti chimici di *Valeriana officinalis* L. var. *latifolia* Miq. e il loro significato chemiotassonomico.
(Wang et al., 2020)

Oltre ai sesquiterpeni, un'altra classe di composti caratteristica della valeriana è rappresentata dagli iridoidi, metaboliti monoterpenici frequentemente presenti nelle specie medicinali appartenenti alle *Caprifoliaceae*. Gli iridoidi della valeriana comprendono soprattutto i valepotriati, composti instabili ma biologicamente rilevanti, considerati importanti marcatori fitochimici della specie. Tali molecole sono caratterizzate da una struttura ciclopentanopiranic e mostrano una significativa

variabilità quantitativa in relazione alle condizioni ambientali, alla genetica della pianta e ai metodi di lavorazione della droga vegetale (Zhao et al., 2025).

Accanto ai terpenoidi, la valeriana contiene numerosi composti fenolici e flavonoidi. I flavonoidi rappresentano una vasta famiglia di metaboliti polifenolici coinvolti nei processi antiossidanti della pianta e nella protezione dai danni ossidativi indotti da radiazioni ultraviolette e stress ambientali. Średnicka-Tober e colleghi nel 2022 hanno indagato il profilo di metaboliti secondari e l'attività antiossidante di *V. officinalis* coltivata in sistemi biologici e a basso input convenzionale, evidenziando come le pratiche agronomiche possano influenzare in modo significativo la qualità fitochimica della droga vegetale. Lo studio si inserisce nel più ampio contesto della ricerca sulla variabilità dei metaboliti secondari in relazione ai fattori ambientali e gestionali, confermando che la produzione di composti bioattivi nelle piante medicinali è un processo altamente dinamico e sensibile alle condizioni di crescita. I risultati mostrano che i principali gruppi di metaboliti identificati nelle radici di valeriana comprendono acidi fenolici e flavonoidi, la cui concentrazione varia in funzione del sistema di coltivazione e dell'anno di raccolta.

In particolare, l'analisi statistica ha evidenziato differenze significative nel contenuto totale di fenoli e acidi fenolici tra le specie analizzate nello studio, valeriana e levistico, mentre per la valeriana le differenze tra sistema biologico e convenzionale risultano meno marcate ma comunque influenzate dall'andamento stagionale. Ciò suggerisce che, per la valeriana, la variabilità interannuale rappresenti un fattore determinante nella modulazione del metabolismo secondario (Figura 7) (Średnicka-Tober et al., 2022).

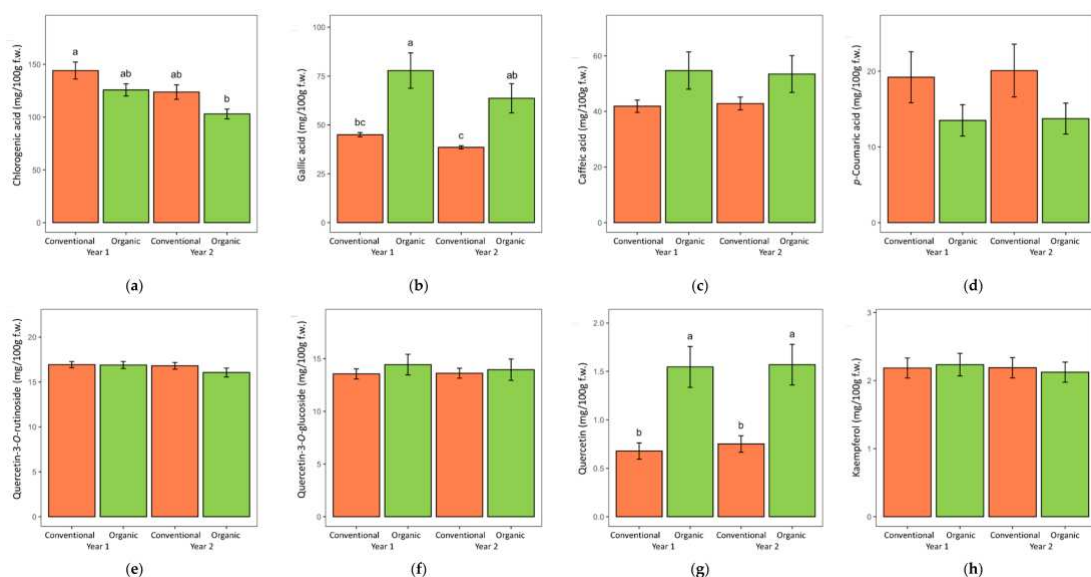


Figura 7: *Contenuto totale di composti fenolici, acidi fenolici e flavonoidi nelle radici di Valeriana officinalis coltivate in sistemi biologici e convenzionali nei due anni di sperimentazione.*
(Średnicka-Tober et al., 2022).

L'osservazione dei singoli composti fenolici evidenzia che alcuni acidi fenolici, come acido caffeico, clorogenico, gallico e *p*-cumarico, mostrano una distribuzione variabile in relazione sia al sistema di coltivazione sia all'anno di produzione. In particolare, la valeriana coltivata secondo il sistema biologico, inteso come un sistema agricolo che esclude l'uso di fertilizzanti e pesticidi di sintesi e si basa su pratiche agronomiche come la fertilizzazione organica, la rotazione delle colture e la gestione ecologica del suolo, tende a mostrare una maggiore variabilità nella produzione di metaboliti secondari, inclusi i composti fenolici. Questa variabilità è attribuibile al fatto che, rispetto ai sistemi convenzionali, il biologico comporta spesso condizioni di crescita più eterogenee e una maggiore esposizione a stress ambientali e nutrizionali, che possono influenzare la risposta metabolica delle piante (Boschiero et al., 2023).

Al contrario, il sistema convenzionale, basato sull'impiego di input chimici di sintesi e su una gestione più intensiva e controllata della nutrizione e della protezione fitosanitaria, riduce generalmente la variabilità delle condizioni di crescita e, quindi, lo stress subito dalla pianta, determinando una produzione più stabile dei metaboliti secondari. Nel complesso, la letteratura evidenzia come, pur con differenze legate alle specifiche condizioni colturali, i sistemi biologici e convenzionali presentino

prestazioni ambientali differenti e spesso contrastanti a seconda delle categorie di impatto considerate (Boschiero et al., 2023).

Tali differenze non seguono, dunque, un andamento uniforme, indicando che i diversi pathway biosintetici sono regolati in modo selettivo e indipendente. Per quanto riguarda i flavonoidi, lo studio identifica principalmente derivati della quercetina, quercetina-3-O-rutinoside e quercetina-3-O-glucoside, insieme a quercetina, kaempferolo e tracce di miricetina. Anche in questo caso, le variazioni quantitative risultano influenzate sia dal sistema di coltivazione sia dall'interazione con il fattore anno, confermando che la sintesi flavonoidica risponde a una combinazione complessa di stimoli ambientali e agronomici (Średnicka-Tober et al., 2022).

Dal punto di vista funzionale, l'attività antiossidante delle radici di valeriana è stata valutata mediante differenti metodiche espresse come RSA (*radical scavenging activity*), equivalenti di acido ascorbico (AAE) ed equivalenti di quercetina (QE), al fine di ottenere una caratterizzazione completa della capacità antiossidante complessiva. I risultati riportati in Figura indicano che, a differenza di altre specie analizzate nello stesso studio, la valeriana mostra una relativa stabilità dei valori antiossidanti tra i due sistemi di coltivazione (biologico e convenzionale), mentre variazioni più evidenti sono associate principalmente all'effetto anno. In particolare, le differenze interannuali risultano più marcate rispetto a quelle legate al sistema agronomico, suggerendo una maggiore influenza delle condizioni climatiche e ambientali rispetto alla gestione colturale.

Questo andamento suggerisce che l'attività antiossidante complessiva della valeriana sia sostenuta da un equilibrio funzionale tra diverse classi di metaboliti secondari, piuttosto che dalla concentrazione di singoli composti fenolici. Tale osservazione supporta l'ipotesi di una ridondanza biochimica all'interno del fitocomplesso, in cui più molecole contribuiscono sinergicamente al mantenimento dell'attività antiossidante anche in condizioni ambientali variabili (Figura 8) (Średnicka-Tober et al., 2022).

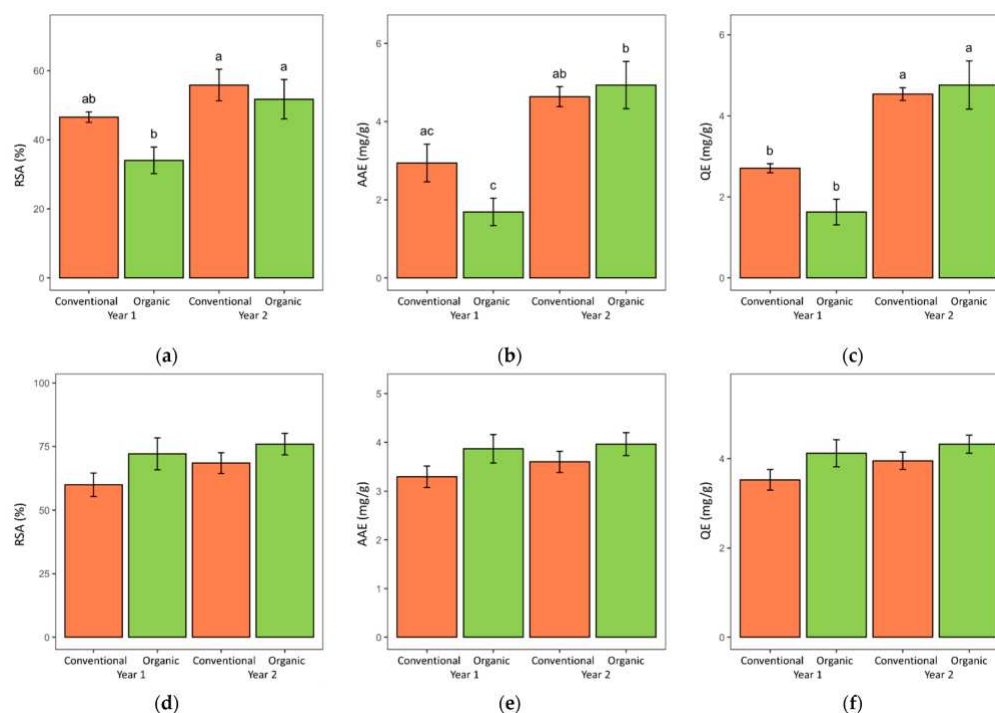


Figura 8: Attività antiossidante delle radici essiccate di levistico (a - c) e valeriana (d - f) coltivate per due anni consecutivi in sistema biologico e convenzionale; espressa come: RSA - attività di scavenging dei radicali; AAE - equivalenti di acido ascorbico; equivalenti di quercetina - QE. I dati sono presentati come medie con errori standard. All'interno di ciascun grafico, le barre contrassegnate da lettere diverse sono significativamente diverse al livello di probabilità del 5%. (Średnicka-Tober et al., 2022).

Un ulteriore elemento emerso dallo studio riguarda la relazione tra composizione fitochimica e variabilità ambientale. I risultati complessivi indicano che fattori quali disponibilità di nutrienti, pressione biotica e condizioni climatiche possono modulare significativamente la biosintesi dei metaboliti secondari. In particolare, condizioni di stress moderato sono spesso associate a un incremento della sintesi fenolica, coerentemente con il ruolo di questi composti nei meccanismi di difesa della pianta. Tuttavia, la risposta della valeriana non è sempre lineare, suggerendo una regolazione multifattoriale del metabolismo secondario. Infine, lo studio conferma che la qualità fitochimica della valeriana non può essere valutata esclusivamente sulla base di singoli marker chimici, ma richiede un approccio integrato che consideri l'intero profilo

metabolico e le condizioni di coltivazione. Tale risultato rafforza l'importanza della standardizzazione dei materiali vegetali utilizzati a scopo fitoterapico, al fine di garantire una maggiore riproducibilità del contenuto bioattivo e delle proprietà farmacologiche (Średnicka-Tober et al., 2022).

Sebbene presenti in concentrazioni inferiori rispetto ai sesquiterpeni, i lignani contribuiscono alla complessità chimica della specie e rappresentano un interessante ambito di ricerca fitochimica (Zhao et al., 2025). Gli oli essenziali costituiscono una componente particolarmente importante della composizione chimica della valeriana. Essi sono costituiti principalmente da monoterpeni, sesquiterpeni e derivati ossigenati volatili. Come osservato da Zhao e colleghi nel 2025, la composizione dell'olio essenziale varia considerevolmente in funzione della specie, della provenienza geografica, delle condizioni climatiche e delle modalità di essiccazione della pianta. Tra i principali costituenti identificati figurano l'acido valerenico, il valerenale e diversi derivati sesquiterpenici, spesso considerati responsabili dell'odore tipico della droga vegetale (Zhao et al., 2025).

L'analisi fitochimica della valeriana richiede metodologie analitiche avanzate, capaci di identificare composti presenti anche in basse concentrazioni. Tecniche quali cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC), gascromatografia-spettrometria di massa (GC-MS) e risonanza magnetica nucleare (NMR) hanno consentito di ampliare significativamente le conoscenze sulla composizione chimica della specie. L'integrazione di approcci computazionali e metodologie di network farmacologico ha inoltre permesso di correlare specifici metaboliti secondari a potenziali bersagli biologici e farmacologici (Gorgi et al., 2025).

Secondo Gorgi e colleghi (2025), l'utilizzo di modelli computazionali per la predizione delle attività biologiche dei metaboliti vegetali rappresenta oggi uno strumento innovativo nella fitochimica moderna. L'identificazione virtuale delle interazioni molecolari consente infatti di selezionare i composti più promettenti per successive valutazioni farmacologiche e tossicologiche. Questo approccio si è rivelato particolarmente utile nello studio dei composti antiinfiammatori presenti nelle piante medicinali, inclusi diversi metaboliti secondari appartenenti al genere *Valeriana* (Gorgi et al., 2025).

La composizione fitochimica della valeriana risulta, inoltre, influenzata da fattori genetici e chemotassonomici. In tal senso, Wang e colleghi nel 2020 sottolineavano come la presenza di specifici sesquiterpeni possa essere utilizzata come indicatore tassonomico per distinguere varietà e sottospecie del genere *Valeriana*. Tale variabilità chimica rappresenta un aspetto fondamentale sia per la classificazione botanica sia per la valutazione qualitativa delle droghe vegetali destinate all'impiego fitoterapico. Nel complesso, la *V. officinalis* si caratterizza per un profilo fitochimico estremamente articolato, costituito da numerose classi di metaboliti secondari che contribuiscono alla complessità biologica della pianta. La comprensione dettagliata della sua composizione chimica rappresenta un elemento essenziale per interpretarne le proprietà farmacologiche e per sviluppare preparati fitoterapici scientificamente caratterizzati (Wang et al., 2020).

3.3 Valepotriati e acidi valerenici

Il concetto di fitocomplesso rappresenta uno dei principi fondamentali della farmacognosia e della fitoterapia moderna. Come evidenziato in precedenza, con il termine “fitocomplesso” si indica l'insieme dei composti chimici naturalmente presenti in una pianta medicinale che, interagendo tra loro, contribuiscono all'attività biologica complessiva della droga vegetale. Tale approccio si differenzia dalla farmacologia convenzionale basata sul singolo principio attivo isolato, poiché considera la pianta come un sistema chimico molto articolato nel quale le diverse molecole possono agire in maniera sinergica, additiva o modulatrice (Musolino et al., 2022).

Nel caso della *V. officinalis*, il fitocomplesso riveste un ruolo particolarmente importante, poiché gli effetti biologici attribuiti alla pianta non sembrano dipendere esclusivamente da un unico composto, ma dall'interazione tra numerose classi di metaboliti secondari presenti nelle radici.

La valeriana possiede infatti una composizione fitochimica estremamente articolata, comprendente monoterpeni, sesquiterpeni e composti fenolici.

Il fitocomplesso della *V. officinalis* può, dunque, essere interpretato come un sistema chimico organizzato in tre grandi classi funzionali:

- a) Monoterpenoidi di natura iridoide definiti valepotriati: altamente reattivi e chimicamente instabili. Sebbene tali composti siano presenti in concentrazioni relativamente variabili, essi contribuiscono significativamente al profilo biologico della pianta. I valepotriati risultano particolarmente sensibili a temperatura, luce e ossigeno, fattori che possono modificarne la concentrazione durante la lavorazione della droga vegetale. Questa caratteristica evidenzia come il fitocomplesso non sia una struttura chimica statica, ma un sistema dinamico influenzato dalle condizioni ambientali e tecnologiche (Rigillo et al., 2025).
- b) Sesquiterpenoidi: acido valerenico e suoi derivati: frazione lipofila stabile (Rigillo et al., 2025).
- c) Composti fenolici: partecipano all'attività del fitocomplesso della valeriana. Tali molecole sono note soprattutto per le loro proprietà antiossidanti e protettive nei confronti dello stress ossidativo cellulare.

Entrando nel dettaglio, i valepotriati costituiscono una particolare sottoclasse di monoterpenoidi biosinteticamente derivati dal geraniolo ($C_{10}H_{18}O$). Sono caratterizzati dalla presenza di uno scheletro biciclico formato da un anello ciclopentanico condensato con un eterociclo ossigenato a sei membri. Dal punto di vista strutturale, gli iridoidi della valeriana presentano generalmente:

- uno scheletro monoterpenico C_{10} ;
- gruppi ossidrilici (-OH);
- gruppi esterei (-COOR);
- funzioni epossidiche
- doppi legami coniugati; (Figura 9) (Shi et al., 2023; Patočka & Jakl, 2010).

Questi gruppi funzionali determinano una polarità intermedia che influenza solubilità, interazioni biologiche e comportamento farmacocinetico.

Nei vegetali tali molecole svolgono principalmente funzioni difensive contro erbivori e microrganismi. I principali rappresentanti sono valtrato ($C_{22}H_{30}O_8$), isovaltrato ($C_{22}H_{30}O_8$), omovaltrato ($C_{23}H_{32}O_8$), didrovaltrato ($C_{22}H_{32}O_8$) e isovalerossiiddrossididrovaltrato ($C_{22}H_{32}O_9$) (Patočka & Jakl, 2010).

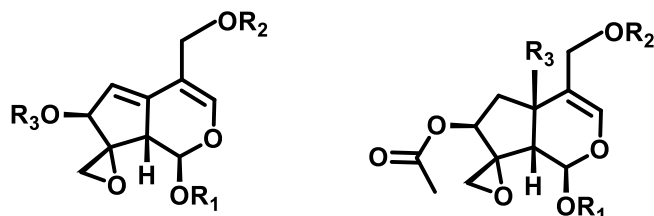


Figura 9: Strutture dei principali valepotriati iridoidi

Proprio l'anello epossidico rappresenta l'elemento strutturale che distingue i valepotriati da molti altri iridoidi vegetali. A causa della forte tensione angolare dell'anello epossidico, essi risultano particolarmente suscettibili all'attacco di nucleofili biologici quali gruppi amminici, solfidrilici e ossidrilici presenti in proteine e acidi nucleici (Dong et al., 2018).

Per questo motivo i gruppi epossidici vengono frequentemente considerati “strutture di allerta tossicologica” (*structural alerts*) nella chimica farmaceutica. In numerosi composti naturali e sintetici tali gruppi possono generare metaboliti reattivi capaci di legarsi covalentemente a biomolecole cellulari, determinando effetti mutageni o citotossici. Nel caso dei valepotriati della valeriana, alcuni studi hanno evidenziato attività mutagenica in vitro soprattutto per i prodotti di degradazione derivati dal valtrato e dall'isovaltrato, sebbene tali risultati non abbiano trovato una chiara conferma clinica nell'uomo (Patočka & Jakl, 2010).

Dal punto di vista della stabilità chimica, i valepotriati rappresentano la frazione più instabile dell'intero fitocomplesso. Essi risultano particolarmente sensibili all'umidità, al calore, all'ossigeno atmosferico e alle variazioni di pH. Durante l'essiccamento e la conservazione della droga vegetale subiscono facilmente reazioni di idrolisi e riarrangiamento che portano alla formazione dei corrispondenti baldrinali e

omobaldrinali, composti strutturalmente differenti e dotati di attività biologica diversa. Inoltre, questo processo di degradazione che inizia a 40 °C libera anche l'acido isovalerico, un acido grasso a corta catena, volatile e dall'odore per niente gradevole che ricorda il tipico odore di valeriana (Patočka & Jakl, 2010). (Patočka & Jakl, 2010). Gli iridoidi rappresentano una vasta famiglia di monoterpenoidi biosinteticamente derivati dal geraniolo (C₁₀H₁₈O). Sono caratterizzati dalla presenza di uno scheletro biciclico formato da un anello ciclopentanico condensato con un eterociclo ossigenato a sei membri. Nei vegetali tali molecole svolgono principalmente funzioni difensive contro erbivori e microrganismi.

Recenti studi fitochimici hanno portato all'isolamento di numerosi nuovi iridoidi dalle radici di *V. officinalis*. Shi e colleghi nel 2022 hanno identificato ventisei iridoidi, inclusi sei nuovi composti denominati iridoidvol A–F. Particolarmente interessante risulta l'iridoidvol A, descritto come il primo esempio noto di iridoide esterificato con un acido sesquiterpenico (Shi et al., 2023).

I sesquiterpenoidi invece, costituiscono la principale frazione lipofila della valeriana e derivano biosinteticamente dal farnesil pirofosfato (FPP; C₁₅H₂₅O₇P₂), precursore universale dei terpeni C₁₅.

I principali rappresentanti sono: acido valerenico (C₁₅H₂₂O₂), acido acetossivalerenico (C₁₇H₂₄O₄), valerenale (C₁₅H₂₂O) e valeranone (C₁₅H₂₆O) (Shi et al., 2022). A differenza dei valepotriati, i sesquiterpenoidi presentano una maggiore stabilità chimica e una marcata lipofilia dovuta alla predominanza dello scheletro idrocarburico terpenico.

Dal punto di vista funzionale, nei principali sesquiterpenoidi della *Valeriana officinalis* si osserva una variabilità dei gruppi funzionali che determina proprietà chimico-fisiche differenti (polarità, reattività chimica) e specifiche attività biologiche:

- gruppo carbossilico (acido valerenico);
- gruppo acetossi (acido acetossivalerenico);
- gruppo aldeidico (valerenale);
- gruppo chetonico (valeranone) (Shi et al., 2023).

In particolare, la combinazione tra forme acide, aldeidiche e chetoniche consente

un'interazione differenziata con i sistemi biologici, mentre la prevalente natura lipofila dello scheletro terpenico favorisce la permeabilità delle membrane e il possibile accesso a target centrali. Infatti, l'acido valerenico, pur possedendo un gruppo carbossilico polare, mantiene una sufficiente componente lipofila che consente l'attraversamento della barriera ematoencefalica, probabilmente attraverso diffusione facilitata o trasporto specifico, e l'interazione con i recettori GABA_A contribuendo agli effetti neurofarmacologici della droga vegetale (Chauhan et al., 2022).

3.4 Biosintesi dei terpenoidi di *V. officinalis*

La biosintesi dei terpenoidi presenti in *V. officinalis* si basa su due vie metaboliche fondamentali e complementari: la via dell'acido mevalonico (MVA) e la via del metileritritolo fosfato (MEP). Questi due *pathway* rappresentano i principali sistemi biologici responsabili della produzione delle unità isopreniche attivate, isopentenil pirofosfato (IPP) e dimetilallil pirofosfato (DMAPP), che costituiscono i precursori universali di tutte le classi di terpeni.

La compartimentalizzazione di tali vie è altamente conservata nei diversi organismi: negli eucarioti superiori la via MVA è localizzata nel citosol e nel reticolo endoplasmatico, mentre la via MEP è confinata ai plastidi; nei procarioti, invece, la distribuzione varia tra i diversi gruppi tassonomici, con prevalenza della via MEP negli eubatteri e presenza della via MVA negli archei e in alcuni batteri e funghi (Figura 10).

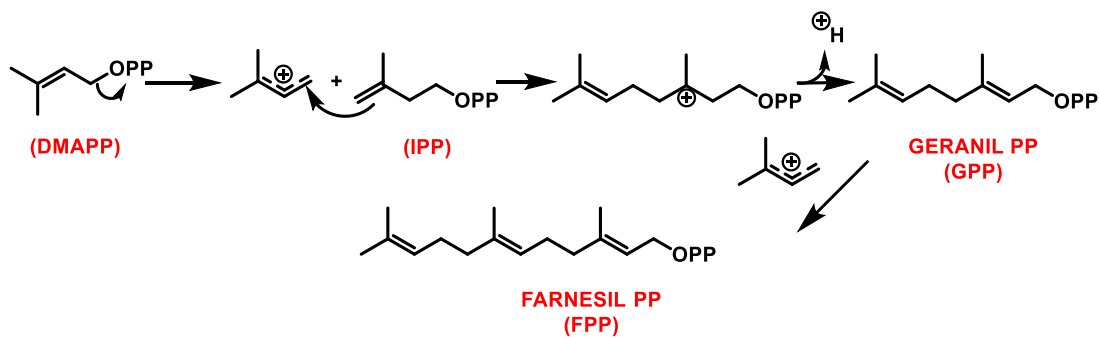


Figura 10: *Via dell'acido mevalonico (MVA) per la biosintesi dei monoterpeni e sesquiterpeni.*

La via MVA rappresenta il principale percorso biosintetico citosolico per la produzione dei terpenoidi negli eucarioti. Dal punto di vista chimico, essa ha origine dall'acetil-CoA e si sviluppa attraverso una sequenza ordinata di reazioni di condensazione, riduzione, fosforilazione e decarbossilazione. Il primo passaggio consiste nella condensazione di due molecole di acetil-CoA per formare acetoacetil-CoA, reazione catalizzata dalla tiolasi. Successivamente, una terza molecola di acetil-CoA viene incorporata mediante l'azione della 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA sintasi (HMG-CS), generando 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) (Mote et al., 2020).

Questo intermedio viene poi ridotto a acido mevalonico (MVA) attraverso una reazione NADPH-dipendente catalizzata dalla HMG-CoA reduttasi (HMGR), che rappresenta il principale enzima regolatore e il vero punto limitante dell'intero flusso metabolico. L'HMGR è, infatti, soggetta a regolazione trascrizionale, post-traduzionale e feedback metabolico, e controlla in modo diretto l'intensità della biosintesi degli isoprenoidi. Il mevalonato prodotto viene successivamente attivato attraverso due fasi successive di fosforilazione: la mevalonato chinasi (MK) converte il mevalonato in mevalonato-5-fosfato, mentre la fosfomevalonato chinasi (PMK) catalizza la formazione del mevalonato-5-difosfato (Mote et al., 2020).

Il passaggio finale è rappresentato dalla mevalonato-5-difosfato decarbossilasi (MDD), che porta alla formazione dell'isopentenil pirofosfato (IPP) attraverso una reazione ATP-dipendente che comporta decarbossilazione e deidratazione simultanee. L'IPP può essere successivamente isomerizzato a dimetilallil pirofosfato (DMAPP) tramite l'enzima isopentenil-difosfato isomerasi (IDI). IPP e DMAPP costituiscono le unità C5 attivate fondamentali per la biosintesi dei terpeni superiori. La loro condensazione sequenziale porta alla formazione di geranil pirofosfato (GPP, C10), farnesil pirofosfato (FPP, C15) rispettivamente precursori di monoterpeni e sesquiterpeni (Mote et al., 2020).

Nel caso specifico di *V. officinalis*, la via MVA riveste un ruolo centrale nella formazione della frazione terpenica del fitocomplesso. Per quanto riguarda gli iridoidi (valepotriati), il GPP è convertito nel suo alcol, il geraniolo che subisce un passaggio chiave ad opera di un enzima chiamato iridoido sintasi che, tramite una doppia ciclizzazione, biosintetizza la tipica struttura bi-eterociclica (Figura 10a).

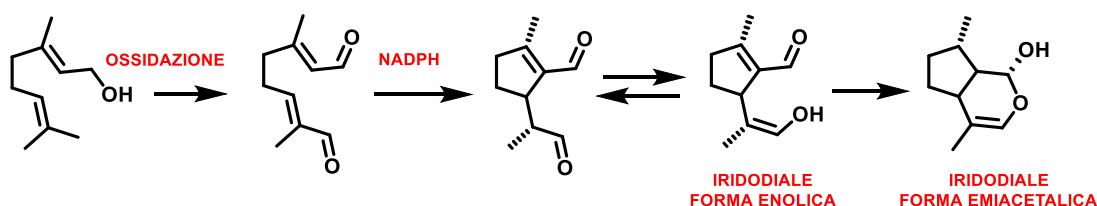


Figura 10a: Biosintesi degli iridoidi

Il farnesil pirofosfato (FPP) rappresenta, invece il nodo biosintetico chiave da cui derivano, tramite ciclizzazione e successivi riarrangiamenti enzimatici catalizzati da sesquiterpene sintasi, i principali sesquiterpeni tra cui acido valerenico, valerenale e valeranone. Questi composti derivano da differenti percorsi di ciclizzazione del FPP e presentano gruppi funzionali ossigenati che ne determinano la diversità chimica e biologica (Figura 11).

La via MVA nelle piante non è un sistema isolato, ma è strettamente integrata con segnali metabolici e ambientali. È stato dimostrato che fattori esterni, come la qualità della luce, possono modulare l'espressione dei geni coinvolti nella biosintesi dei terpenoidi, influenzando direttamente l'accumulo di acido valerenico nelle colture di

radici trasformate di valeriana (Mokhtari et al., 2025). Inoltre, segnali extracellulari come l'ATP sono in grado di attivare la via del mevalonato, suggerendo un collegamento diretto tra stato energetico cellulare e produzione di metaboliti secondari (Cho et al., 2022). Dal punto di vista funzionale, la via MVA rappresenta, quindi, il principale asse biosintetico responsabile della formazione della componente attiva della *Valeriana officinalis*. L'efficienza del pathway, controllata principalmente dall'attività dell'HMGR, determina in modo diretto la disponibilità delle unità isopreniche e quindi la quantità finale di terpenoidi bioattivi presenti nel fitocomplesso (Dissook et al., 2021).

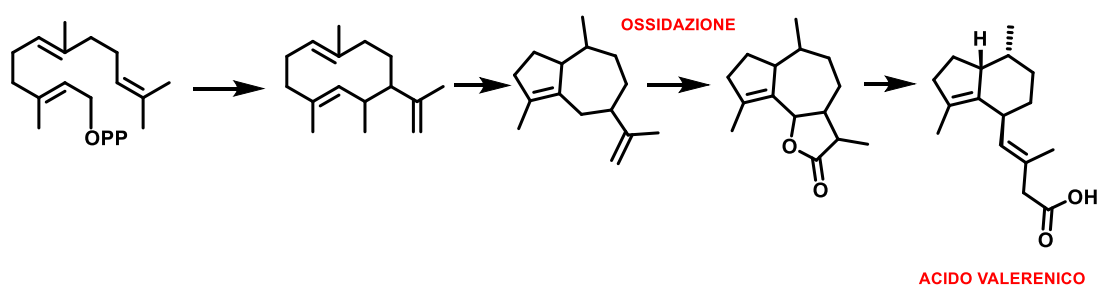


Figura 11: Biosintesi dell'acido valerenico

Capitolo 4

Attività biologica

4.1 Meccanismo d'azione

I principi attivi contenuti nella radice di valeriana forniscono una spiegazione biologica agli effetti osservati storicamente. Nel dettaglio, gli estratti di *V. officinalis* e di altre specie affini, come *V. jatamansi*, modulano i sistemi neurotrasmettitoriali centrali, in particolare il GABA (acido γ -amminobutirrico), il quale svolge un ruolo chiave nella riduzione dell'iperattività neuronale e nella promozione del rilassamento (National Institutes of Health, 2013).

Inoltre, la valeriana può influenzare i livelli di serotonina, dopamina e altri neurotrasmettitori coinvolti nella regolazione dell'umore, dell'ansia e del ciclo sonno-veglia (Yang et al., 2021). Tali meccanismi forniscono una base razionale per l'uso della pianta come rimedio sedativo e ansiolitico, coerente con le osservazioni storiche di sollievo dai sintomi della shell shock e di altri disturbi legati allo stress da guerra.

Dal punto di vista farmacologico moderno, gli effetti sedativi e ansiolitici della *V. officinalis* sono attribuibili all'interazione dei suoi principi attivi con sistemi neurotrasmettitoriali centrali deputati alla regolazione dell'eccitabilità neuronale. Il principale bersaglio funzionale è rappresentato dal sistema GABAergico, che costituisce il principale circuito inibitorio del sistema nervoso centrale e gioca un ruolo essenziale nella modulazione del sonno, dell'ansia e della soglia di attivazione neuronale (Shinjyo et al., 2020; Busti et al., 2015).

Il recettore GABA-A è un complesso proteico eteropentamerico appartenente alla famiglia dei canali ionici ligando-dipendenti, tipicamente costituito da combinazioni di subunità α , β e γ . L'attivazione fisiologica del recettore avviene attraverso il legame del GABA ai siti ortosterici localizzati sulle subunità α , determinando l'apertura del canale ionico associato e consentendo il flusso transmembrana di ioni cloro (Cl^-) secondo gradiente elettrochimico (Busti et al., 2015).

L'ingresso di Cl^- provoca un aumento della carica negativa intracellulare, con

conseguente iperpolarizzazione della membrana neuronale e riduzione della probabilità di generazione dei potenziali d'azione, diminuendo così l'eccitabilità dei circuiti corticali e limbici coinvolti nella regolazione dello stato di vigilanza. I costituenti bioattivi della valeriana, in particolare l'acido valerenico, il valerenolo e altri sesquiterpeni lipofili, agiscono come modulatori allosterici positivi del recettore GABA-A (Busti et al., 2015). L'interazione avviene su siti regolatori distinti da quello del GABA e coinvolge prevalentemente domini transmembrana associati alle subunità β del recettore. Questa modulazione non sostituisce l'azione del GABA endogeno, ma ne amplifica l'efficacia funzionale, aumentando la probabilità di apertura del canale ionico e la durata degli stati aperti, con conseguente incremento della corrente inibitoria mediata dal cloro e stabilizzazione del potenziale di membrana su valori più negativi (Busti et al., 2015).

Parallelamente all'azione recettoriale, la valeriana esercita un effetto significativo sulla dinamica del GABA a livello sinaptico. Diversi studi, come quello condotto da Busti e colleghi nel 2015, indicano come gli estratti della pianta possano ridurre la degradazione enzimatica del GABA e limitarne la rimozione dallo spazio sinaptico, determinando un aumento della sua concentrazione extracellulare. Ciò comporta una maggiore probabilità di interazione del neurotrasmettitore con i recettori postsinaptici e un prolungamento temporale del segnale inibitorio, contribuendo in modo sostanziale all'effetto sedativo complessivo (Busti et al., 2015).

Il profilo farmacologico della valeriana non può, dunque, essere attribuito ad un singolo principio attivo, ma deve essere interpretato come il risultato dell'azione sinergica di un fitocomplesso costituito da sesquiterpeni ed iridoidi valepotriati. L'acido valerenico rappresenta il principale modulatore del sistema GABAergico, mentre i valepotriati, sebbene chimicamente instabili, sembrano contribuire all'attività farmacologica attraverso effetti su sistemi neurochimici complementari, inclusi quelli monoaminergici e neuroendocrini, con possibile coinvolgimento dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (Shinjyo et al., 2020).

Oltre al sistema GABAergico, la valeriana interagisce con ulteriori sistemi neuromodulatori. Il sistema adenosinergico rappresenta un importante bersaglio secondario: l'attivazione dei recettori A1 dell'adenosina riduce l'eccitabilità neuronale

attraverso l'inibizione del rilascio di neurotrasmettitori eccitatori e la modulazione dell'attività talamo-corticale. Questo meccanismo è strettamente associato alla regolazione del sonno a onde lente (*slow-wave sleep*), suggerendo che la valeriana possa influenzare non solo la latenza dell'addormentamento, ma anche la struttura qualitativa del sonno (Shinjyo et al., 2020).

Un ulteriore livello di modulazione coinvolge il sistema serotoninergico, in particolare il recettore 5-HT_{5A}, espresso in regioni cerebrali coinvolte nella regolazione circadiana e nella risposta emotiva allo stress, come nucleo soprachiasmatico, ippocampo e amigdala. L'interazione con questo sistema suggerisce un possibile contributo della valeriana nella regolazione del ritmo sonno-veglia e nella modulazione dei circuiti affettivi, rafforzando il profilo ansiolitico della pianta (Shinjyo et al., 2020).

Nel loro insieme, questi meccanismi delineano un'azione farmacodinamica multisistemica e integrata, nella quale la modulazione primaria del sistema GABAergico si combina con effetti su sistemi adenosinergici e serotoninergici. Tale rete di interazioni neurochimiche determina una riduzione globale dell'eccitabilità del sistema nervoso centrale e una modulazione funzionale dei circuiti coinvolti nella regolazione del sonno e della risposta allo stress. La variabilità nella composizione dei fitocomplessi e la diversa stabilità dei principi attivi rappresentano elementi chiave per comprendere l'eterogeneità dei risultati osservati negli studi clinici.

4.2 Attività biologica di *Valeriana officinalis*

Dal punto di vista farmacognostico, il fitocomplesso della valeriana rappresenta un esempio paradigmatico di *multitarget phytocomplex*, ossia di sistema vegetale capace di esercitare effetti biologici attraverso l'interazione simultanea con molteplici pathway molecolari contribuendo collettivamente alle proprietà sedative, ansiolitiche e neuroregolatrici associate alla pianta (Rigillo et al., 2025).

Questo concetto è oggi particolarmente rilevante nella ricerca fitoterapica, poiché numerose patologie complesse, soprattutto quelle neurologiche e infiammatorie,

coinvolgono diversi meccanismi fisiopatologici interconnessi. Kurćubić e colleghi nel 2024, studiando fitocomplessi vegetali ad attività antibatterica e antiossidante, hanno mostrato come la presenza di numerosi metaboliti secondari all'interno della stessa matrice vegetale possa determinare un effetto biologico più ampio e stabile rispetto all'utilizzo di molecole singole. Tale principio risulta applicabile anche alla valeriana, il cui fitocomplesso agisce attraverso meccanismi multipli e complementari (Kurćubić et al., 2024).

Nel fitocomplesso della *V. officinalis*, uno dei gruppi di composti più rilevanti è rappresentato dai sesquiterpeni, in particolare l'acido valerenico e i suoi derivati. Questi composti non sono solo considerati marker fitochimici della specie ma sono associati agli effetti sedativi e ansiolitici della pianta. Tuttavia, studi farmacologici suggeriscono che l'attività biologica complessiva della valeriana non possa essere attribuita esclusivamente all'acido valerenico, poiché anche altri costituenti presenti nella matrice vegetale contribuiscono all'effetto finale attraverso fenomeni di sinergia farmacodinamica (Rigillo et al., 2025). Infatti, la presenza simultanea di composti antiossidanti e neuroattivi contribuisce alla complessità farmacologica della pianta e potrebbe spiegare alcuni effetti osservati nei disturbi del sistema nervoso centrale. Secondo Rigillo e colleghi (2025), numerose piante medicinali esercitano effetti neuroprotettivi grazie alla cooperazione tra diversi metaboliti secondari appartenenti a classi chimiche differenti, confermando l'importanza del fitocomplesso nelle attività biologiche delle droghe vegetali (Rigillo et al., 2025).

Dal punto di vista terapeutico, il fitocomplesso della valeriana rappresenta un elemento chiave per comprendere la differenza tra estratti vegetali completi e singoli composti purificati. Diversi studi suggeriscono infatti che l'estratto totale della pianta possa mostrare effetti biologici superiori rispetto ai principi attivi isolati, grazie alla presenza di interazioni sinergiche che modulano assorbimento, biodisponibilità, attività farmacologica e tollerabilità. Questo fenomeno viene spesso definito “effetto entourage” e rappresenta uno dei principali fondamenti teorici della fitoterapia contemporanea (Musolino et al., 2022).

Musolino e colleghi nel 2022, analizzando il profilo fitochimico di piante medicinali ornamentali, evidenziano come l'attività biologica osservata in vitro sia

frequentemente correlata all'interazione complessiva dei composti presenti nella matrice vegetale piuttosto che a singole molecole isolate. Analogamente, nel caso della valeriana, la cooperazione tra componenti volatili, terpenoidi, iridoidi contribuisce alla modulazione di diversi sistemi biologici implicati nella regolazione neurochimica.

Un ulteriore aspetto rilevante del fitocomplesso riguarda la variabilità qualitativa e quantitativa dei metaboliti secondari. La composizione del fitocomplesso può infatti variare in funzione della specie botanica, delle condizioni ambientali, del periodo di raccolta, delle modalità di coltivazione e dei processi di estrazione. Tali differenze influenzano direttamente le proprietà biologiche della droga vegetale e rappresentano una delle principali sfide nella standardizzazione dei preparati fitoterapici. La crescente attenzione scientifica verso il fitocomplesso riflette una visione sempre più integrata della medicina vegetale, nella quale la pianta viene considerata un sistema biologicamente complesso piuttosto che una semplice fonte di molecole isolate. Nel caso della *V. officinalis*, questa prospettiva consente di interpretare più accuratamente la varietà delle attività biologiche osservate e di comprendere le basi fitochimiche della sua tradizionale applicazione terapeutica (Musolino et al., 2022).

Dal punto di vista biosintetico, i valepotriati della *V. officinalis* derivano dalla via dei monoterpenoidi iridoidici attraverso la formazione di uno scheletro ciclopenta[c]piranico C10, successivamente esterificato con unità aciliche per generare triesteri altamente ossigenati. La loro instabilità chimica è direttamente correlata alla presenza contemporanea di tre gruppi esterei e di un anello epossidico, che rappresentano i principali centri reattivi della molecola. In particolare, l'anello epossidico, per l'elevata tensione angolare del sistema a tre membri, è altamente suscettibile ad attacco nucleofilo da parte di acqua e nucleofili biologici, determinando l'apertura dell'anello e l'avvio di processi di degradazione (BenchChem Technical Support Team, 2026).

Dal punto di vista della stabilità, i valepotriati sono estremamente labili e iniziano a degradarsi già nelle prime ore o giorni dopo l'estrazione o l'essiccamento della droga vegetale. In condizioni di temperatura superiore a 25–30 °C e in presenza di umidità, i processi di idrolisi degli esteri e apertura dell'eossido risultano particolarmente rapidi, portando a una perdita significativa del contenuto già nell'arco di pochi giorni,

fino alla quasi completa scomparsa nei preparati non stabilizzati (Raj et al., 2023). Questa instabilità porta alla formazione di prodotti di degradazione, tra cui i baldrinali, composti derivanti dalla trasformazione strutturale dei valepotriati mediante idrolisi sequenziale e riarrangiamenti intramolecolari ed acido isovalerico (Figura 12). Il baldrinale è caratterizzato dalla perdita della funzione epossidica e dalla conversione del sistema iridoidico in una struttura più stabile e meno reattiva, in cui prevalgono gruppi aldeidici ed esterei meno labili rispetto al precursore. La formazione del baldrinale rappresenta quindi un indicatore chimico diretto della degradazione del fitocomplesso durante conservazione o processi estrattivi non ottimali (Figura 12) (PubChem CID, 2025).

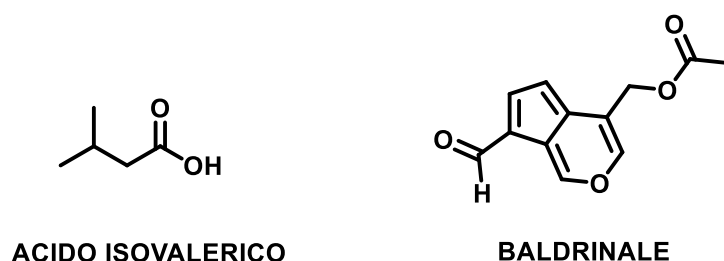


Figura 12: *Struttura chimica dell'acido isovalerico e del baldrinale*

Dal punto di vista farmacocinetico, i valepotriati non sono in grado di attraversare efficacemente la barriera emato-encefalica. Tale limitazione è attribuibile alla loro elevata polarità, dovuta alla presenza di molteplici gruppi ossigenati (esteri ed epossido), che riducono significativamente la lipofilia della molecola e ne impediscono la diffusione passiva attraverso membrane biologiche altamente selettive come la barriera emato-encefalica. In parallelo, l'acido valerenico e gli altri sesquiterpenoidi della valeriana presentano una struttura chimica più stabile, caratterizzata da uno scheletro terpenico lipofilo con un unico gruppo carbossilico. Sebbene più resistenti alla degradazione rispetto ai valepotriati, anche l'acido valerenico può andare incontro a processi ossidativi e a riduzione del contenuto nel tempo, soprattutto in condizioni di conservazione sfavorevoli (temperatura elevata e umidità), con progressiva diminuzione della concentrazione del principio attivo

durante lo stoccaggio (BenchChem Technical Support Team, 2026).

Ulteriori evidenze sperimentali e revisionali indicano che l'attività biologica della *V. officinalis* a livello del sistema nervoso centrale non può essere attribuita in modo diretto alla frazione valepotriatica nella sua forma nativa, ma piuttosto ai processi di trasformazione chimica che ne determinano la conversione in metaboliti secondari più stabili. In particolare, i valepotriati rappresentano una classe di iridoidi estremamente reattivi, la cui instabilità porta rapidamente alla formazione di composti di degradazione quali baldrinali e omobaldrinali, già documentati come principali prodotti di riarrangiamento della frazione diene-esterificata (BenchChem Technical Support Team, 2026; Sánchez et al., 2021).

Tale trasformazione riveste un'importanza farmacologica rilevante, poiché modifica in maniera sostanziale le proprietà di permeabilità e distribuzione dei composti. I valepotriati, per la loro elevata densità funzionale e polarità, risultano scarsamente compatibili con il passaggio attraverso la barriera ematoencefalica, limitandone fortemente la possibilità di esercitare un'azione diretta sul sistema nervoso centrale. Al contrario, i prodotti derivati della loro degradazione, in particolare i baldrinali, presentano una struttura chimica più semplificata e una ridotta densità di gruppi ossigenati, condizione che li rende potenzialmente più idonei alla diffusione attraverso membrane biologiche lipofile e quindi più coerenti con un possibile coinvolgimento nell'attività centrale (Ren et al., 2022; Lanje et al., 2020).

In questo quadro, i dati sperimentali disponibili suggeriscono come la componente biologicamente attiva della valeriana debba essere interpretata come il risultato di un sistema dinamico di trasformazioni post-estrattive, in cui la frazione valepotriatica agisce principalmente come precursore chimico di molecole farmacologicamente più rilevanti. Studi su estratti contenenti valepotriati degradati hanno infatti evidenziato una riduzione dell'attività locomotoria in modelli animali, indicativa di un effetto depressivo sul sistema nervoso centrale, sebbene la responsabilità molecolare specifica non sia ancora completamente chiarita (BenchChem Technical Support Team, 2026). Parallelamente, la letteratura recente evidenzia che gli effetti sedativi complessivi della valeriana derivano da una combinazione di più meccanismi neurochimici, tra cui la modulazione del sistema GABAergico e di altri sistemi neuromodulatori, ma che tali

effetti risultano più coerentemente associati alla frazione lipofila stabile e ai prodotti di trasformazione dei valepotriati piuttosto che ai composti originari (Marcucci et al., 2023; Sánchez et al., 2021).

In tale prospettiva, i baldrinali assumono un ruolo potenziale di intermedi funzionali, in quanto prodotti di degradazione che possiedono una maggiore stabilità chimica e una più elevata probabilità di raggiungere il compartimento centrale rispetto ai loro precursori altamente ossigenati. Nel complesso, l'insieme delle evidenze disponibili supporta un modello interpretativo in cui l'attività biologica centrale della *V. officinalis* è fortemente dipendente dalla dinamica di conversione valepotriati-baldrinali e dalla conseguente variazione delle proprietà chimico-fisiche necessarie per il superamento della barriera ematoencefalica, suggerendo che la frazione realmente rilevante per l'effetto sedativo sia rappresentata dai derivati di degradazione piuttosto che dai composti originari (Ren et al., 2022; Sánchez et al., 2021).

4.3 Stabilità, degradazione, tossicità e sicurezza dei principi attivi

La stabilità dei principi attivi della *V. officinalis* rappresenta un elemento cruciale per garantire efficacia terapeutica, sicurezza e qualità dei preparati fitoterapici. I composti bioattivi presenti nelle radici e nei rizomi della valeriana, tra cui acidi sesquiterpenici, valepotriati, iridoidi e oli essenziali, risultano infatti particolarmente sensibili a fattori ambientali quali temperatura, luce, ossigeno, umidità e modalità di conservazione. La degradazione di tali molecole può determinare variazioni dell'attività farmacologica, riduzione dell'efficacia sedativa e comparsa di metaboliti instabili o potenzialmente tossici (Ngo et al., 2022).

Tra i costituenti più instabili della valeriana figurano i valepotriati, composti iridoidi noti per la loro elevata sensibilità termica e ossidativa. Queste molecole tendono a degradarsi rapidamente durante l'essiccazione, la lavorazione industriale e la conservazione prolungata, generando prodotti di decomposizione come i baldrinali e gli omobaldrinali. Tale instabilità spiega perché molti preparati commerciali moderni contengano concentrazioni ridotte di valepotriati rispetto alla pianta fresca. Ngo e

colleghi nel 2022, studiando glicosidi iridoidi di tipo valerianico provenienti da *Nardostachys jatamansi*, specie strettamente correlata dal punto di vista fitochimico, hanno evidenziato come la stabilità di tali composti sia fortemente influenzata dalle condizioni ossidative e dal pH del mezzo. Gli autori hanno inoltre dimostrato che alcuni iridoidi conservano attività protettiva contro lo stress ossidativo cellulare indotto da H₂O₂, suggerendo che la degradazione dei composti possa modificare significativamente il profilo biologico complessivo dell'estratto. Anche gli oli essenziali della valeriana presentano problematiche di stabilità. Componenti come l'acido valerenico e i derivati sesquiterpenici possono subire ossidazione e volatilizzazione nel tempo, alterando la composizione del fitocomplesso (Ngo et al., 2022).

Muhetaer e colleghi nel 2025 hanno evidenziato che l'attività sedativa dell'olio volatile di valeriana dipende dall'interazione di molteplici molecole bioattive coinvolte nella regolazione dei sistemi GABAergici e neuroendocrini. La degradazione di tali componenti può quindi compromettere l'effetto ansiolitico e ipnotico della pianta, sottolineando l'importanza di adeguate condizioni di estrazione e conservazione. Gli autori hanno inoltre mostrato, mediante approcci di *network farmacologico* e *molecular docking*, che i principali composti volatili interagiscono con target neurochimici multipli, suggerendo che anche lievi alterazioni compositive possano modificare l'attività farmacologica complessiva (Muhetaer et al., 2025).

Dal punto di vista tossicologico, la sicurezza della valeriana è generalmente considerata elevata quando utilizzata alle dosi terapeutiche raccomandate. Tuttavia, la crescente diffusione di preparati fitoterapici commerciali ha evidenziato la necessità di controlli rigorosi relativi alla contaminazione da metalli pesanti ed elementi in traccia. Jurowski e colleghi nel 2022 hanno valutato il rischio tossicologico di rame (Cu), manganese (Mn) e zinco (Zn) in medicinali erboristici contenenti radice di valeriana disponibili nelle farmacie polacche. Lo studio ha applicato un approccio di valutazione della sicurezza articolato in più fasi, conforme alle linee guida ICH Q3D relative alle impurità elementari nei prodotti medicinali. La figura seguente illustra il *workflow* utilizzato per la valutazione tossicologica di Cu, Mn e Zn nei preparati a base di *V. officinalis*, evidenziando le diverse fasi di identificazione, quantificazione e

caratterizzazione del rischio associate agli elementi in traccia presenti nei prodotti fitoterapici (Figura 13) (Jurowski et al., 2022).

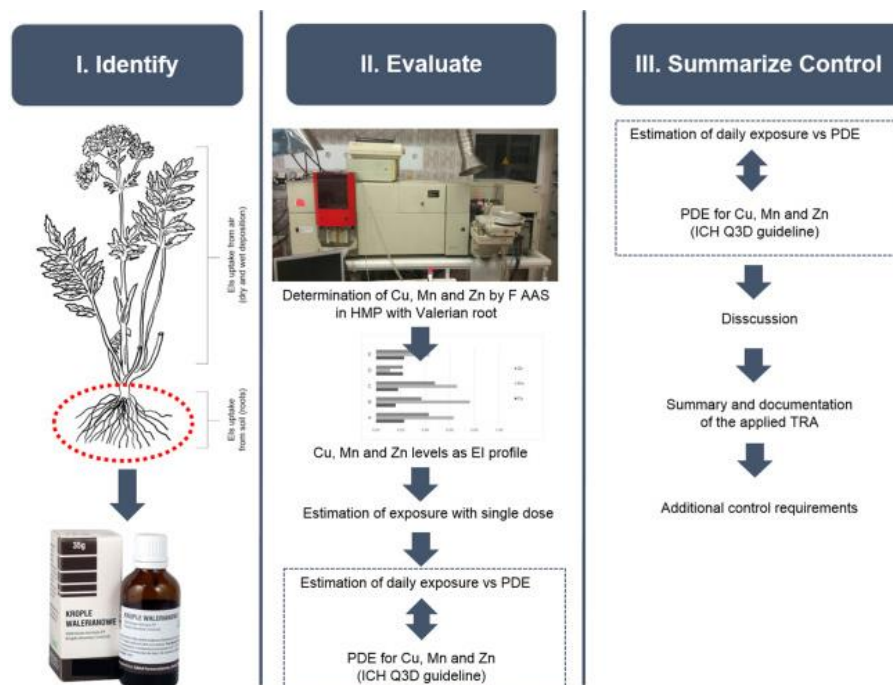


Figura 13: Schema del flusso di lavoro della valutazione della sicurezza applicata di Cu, Mn e Zn come EI nei campioni di HMP esaminati.
(Jurowski et al., 2022)

Gli autori hanno, inoltre, analizzato la presenza di piombo (Pb) e cadmio (Cd) nei prodotti a base di valeriana destinati al trattamento di tensione nervosa lieve e disturbi del sonno. Sebbene i livelli rilevati risultassero generalmente inferiori ai limiti tossicologici internazionali, gli autori sottolineano che l'esposizione cronica cumulativa a metalli pesanti rappresenta un potenziale rischio sanitario, soprattutto nei consumatori abituali di fitoterapici (Jurowski et al., 2022).

Lo stesso gruppo di autori nell'anno precedente hanno ulteriormente approfondito la problematica delle impurità elementari nei preparati a base di *V. officinalis*, focalizzandosi in particolare sulla presenza di nichel (Ni) e cromo (Cr) nei medicinali erboristici disponibili sul mercato farmaceutico. Gli autori hanno evidenziato che tali elementi possono derivare direttamente dalla materia prima vegetale, oltre che dai processi produttivi e dai materiali di lavorazione, confermando la natura multifattoriale

della contaminazione nei fitoterapici. Lo studio ha applicato un approccio analitico conforme alle linee guida ICH Q3D, evidenziando come la caratterizzazione delle impurità elementari rappresenti un passaggio essenziale per la valutazione della qualità dei medicinali a base vegetale. I risultati hanno mostrato la presenza costante di Ni e Cr nei campioni analizzati, sottolineando la necessità di un monitoraggio sistematico anche in preparazioni tradizionalmente considerate sicure, come la valeriana (Figura 14) (Jurowski et al., 2021).

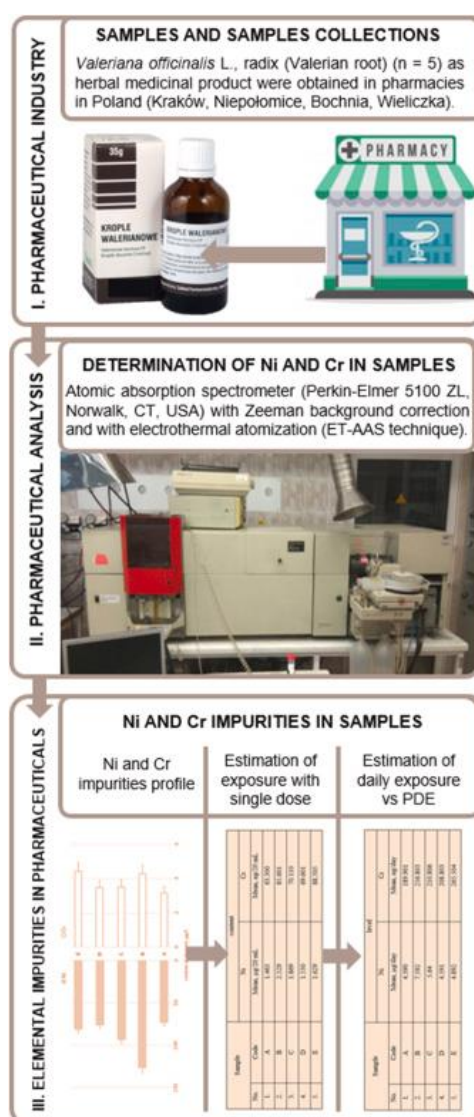


Figura 14: Flusso di lavoro di base dell'approccio di profilazione delle impurità di Ni e Cr per i prodotti medicinali a base di erbe analizzati (*Valeriana officinalis* L., radix; radice di valeriana). (Jurowski et al., 2021).

La contaminazione può derivare da condizioni ambientali del suolo, pratiche agricole, processi industriali o modalità di stoccaggio della materia prima vegetale. Anche Jáudenes-Marrero e colleghi nel 2026, analizzando radici commercializzate nelle Isole Canarie, hanno evidenziato variazioni significative nel contenuto di metalli tra differenti campioni commerciali di valeriana. I risultati suggeriscono che l'origine geografica, le condizioni pedoclimatiche e le tecniche di coltivazione influenzino direttamente la qualità e la sicurezza del materiale vegetale. Tali dati rafforzano la necessità di procedure standardizzate di monitoraggio e controllo lungo tutta la filiera produttiva. Oltre alla contaminazione ambientale, la sicurezza della valeriana dipende anche dalla tossicità intrinseca dei suoi costituenti (Jáudenes-Marrero et al., 2026).

I valepotriati, pur associati ad attività farmacologiche interessanti, sono stati oggetto di dibattito per il possibile potenziale citotossico e genotossico osservato in alcuni studi sperimentali in vitro. Tuttavia, le concentrazioni presenti nei preparati terapeutici risultano generalmente basse a causa della loro instabilità chimica, riducendo il rischio tossicologico reale nei consumatori. Bao e colleghi nel 2024 hanno condotto una valutazione completa della sicurezza dell'estratto acquoso di radici di *V. officinalis*, includendo test di genotossicità, tossicità acuta, subcronica e teratogenicità. I risultati hanno mostrato assenza di effetti tossici significativi alle dosi sperimentali utilizzate, supportando la sicurezza dell'uso terapeutico della valeriana entro i limiti raccomandati. Lo studio di Bao e colleghi evidenziava, inoltre, come gli estratti acquosi non inducano alterazioni istopatologiche rilevanti negli organi principali e non provochino effetti mutageni o teratogeni evidenti nei modelli animali. Tali risultati contribuiscono a consolidare il profilo di sicurezza della valeriana, pur sottolineando l'importanza di ulteriori studi clinici a lungo termine per valutare eventuali effetti cumulativi o interazioni farmacologiche (Bao et al., 2024).

Un ulteriore aspetto riguarda le possibili interazioni tra valeriana e farmaci ad azione centrale. Data la capacità dei composti valerianici di modulare il sistema GABAergico, l'assunzione concomitante con sedativi, ansiolitici, ipnotici o alcool potrebbe potenziare gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale. Per questo motivo, le agenzie regolatorie europee raccomandano cautela nell'utilizzo combinato con altri farmaci sedativi e suggeriscono l'impiego della valeriana principalmente per

trattamenti di breve durata. Nel complesso, la stabilità e la sicurezza della *V. officinalis* dipendono dall'interazione di numerosi fattori chimici, ambientali e tecnologici. Le moderne indagini fitochimiche e tossicologiche hanno permesso di comprendere meglio i processi di degradazione dei metaboliti secondari e di identificare potenziali rischi associati alla contaminazione da impurità elementari. Parallelamente, le valutazioni sperimentali più recenti confermano che, se adeguatamente standardizzata e controllata, la valeriana possiede un profilo di sicurezza favorevole e compatibile con il suo ampio impiego fitoterapico contemporaneo (Jáudenes-Marrero et al., 2026; Bao et al., 2024).

4.4 Fitocomplesso e sinergia

Il fitocomplesso della *V. officinalis* rappresenta un sistema fitochimico altamente complesso e dinamico, costituito da una vasta gamma di metaboliti secondari appartenenti principalmente alle classi dei sesquiterpenoidi, iridoidi, valepotriati, lignani, flavonoidi e composti fenolici. Tale eterogeneità chimica conferisce alla pianta un profilo farmacologico multifunzionale, la cui attività biologica non può essere attribuita a una singola molecola attiva, ma emerge dall'interazione coordinata tra le diverse frazioni costituenti. In questo contesto, il concetto di sinergia fitochimica rappresenta un principio chiave per l'interpretazione dell'efficacia terapeutica degli estratti vegetali, secondo cui l'effetto complessivo deriva da una rete di interazioni molecolari piuttosto che dalla semplice somma degli effetti dei singoli composti isolati (Çelik & Kırmızıbekmez, 2025; Chaachouay, 2025).

La sinergia nella valeriana può essere analizzata secondo un modello integrato articolato su più livelli funzionali: farmacodinamico, farmacocinetico e sistemico. La sinergia farmacodinamica si riferisce all'azione simultanea di differenti classi di composti su target biologici distinti ma funzionalmente correlati. In particolare, i sesquiterpenoidi lipofili, tra cui l'acido valerenico e i suoi derivati, svolgono un ruolo centrale nella modulazione del sistema nervoso centrale attraverso l'interazione con il recettore GABA-A. Numerosi studi hanno dimostrato che tali composti agiscono come

modulatori allosterici positivi, aumentando la trasmissione inibitoria GABAergica e contribuendo agli effetti sedativi e ansiolitici osservati sperimentalmente (Becker et al., 2014; Orhan, 2021). Tuttavia, l'attività complessiva dell'estratto non è riconducibile esclusivamente a questo meccanismo, ma risulta dall'integrazione con altre vie neurochimiche.

Parallelamente, i flavonoidi e i composti fenolici contribuiscono in modo significativo all'attività biologica complessiva attraverso meccanismi indiretti, quali la modulazione dello stress ossidativo e l'inibizione di processi infiammatori a livello del sistema nervoso centrale. Questi composti agiscono come *scavenger* di specie reattive dell'ossigeno e regolatori dei *pathways redox*, contribuendo a stabilizzare l'ambiente neuronale e a ridurre l'eccitabilità sinaptica. Tale azione complementare favorisce l'efficacia dei composti GABAergici, generando un effetto sinergico che coinvolge sia target recettoriali sia sistemi intracellulari di regolazione metabolica.

A livello farmacocinetico, la sinergia si manifesta attraverso interazioni che influenzano assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei diversi costituenti del fitocomplesso. La coesistenza di molecole con differenti proprietà fisico-chimiche determina un cosiddetto "effetto matrice", nel quale la biodisponibilità dei singoli composti non è indipendente, ma risulta modulata dalla presenza degli altri metaboliti. Le frazioni lipofile facilitano il passaggio attraverso le membrane biologiche, inclusa la possibile interazione con la barriera ematoencefalica, mentre i composti più polari contribuiscono alla stabilizzazione del fitocomplesso in ambiente acquoso e possono influenzare la solubilità e la dispersione dei principi attivi. Questo equilibrio dinamico determina una farmacocinetica non lineare, in cui l'attività biologica complessiva non è proporzionale alla concentrazione dei singoli componenti (Chawla et al, 2017).

Un ulteriore livello di sinergia è rappresentato dalla dimensione sistemica, che coinvolge l'interazione simultanea con diversi sistemi neurotrasmettitoriali. Sebbene il sistema GABAergico costituisca il principale bersaglio farmacologico della valeriana, evidenze sperimentali indicano il coinvolgimento anche dei sistemi serotoninergico e adenosinergico, oltre a possibili effetti modulanti sull'asse dello stress neuroendocrino. Questa pluralità di bersagli contribuisce a un profilo

farmacologico multimodale, tipico dei fitocomplessi vegetali, nei quali l'effetto terapeutico emerge dall'integrazione di molteplici meccanismi d'azione convergenti piuttosto che da un singolo pathway dominante (Muhetaer et al., 2025).

La sinergia fitochimica nella valeriana deve inoltre essere interpretata come proprietà emergente di un sistema complesso. In tale prospettiva, il fitocomplesso non è una semplice miscela di molecole bioattive, ma un sistema dinamico in cui le interazioni chimiche e biologiche tra i costituenti generano proprietà funzionali non deducibili dai singoli componenti isolati. Studi recenti, come quello condotto da Marcucci e colleghi nel 2023, hanno, infatti, evidenziato che gli estratti totali di *V. officinalis* mostrano effetti neurocomportamentali superiori rispetto ai costituenti purificati, suggerendo che la complessità chimica dell'estratto sia direttamente correlata alla sua efficacia farmacologica (Marcucci et al., 2023).

Un aspetto fondamentale di questa sinergia riguarda anche le interazioni pre-farmacologiche tra i metaboliti, che possono influenzare stabilità chimica, degradazione e trasformazione dei composti attivi. In questo senso, il fitocomplesso agisce come un sistema auto-regolato, nel quale le diverse frazioni chimiche si proteggono o si modificano reciprocamente, contribuendo alla formazione di un profilo bioattivo dinamico. Tale comportamento è particolarmente evidente nelle interazioni tra componenti lipofile e idrofile, che possono determinare variazioni significative nella stabilità e nella disponibilità biologica dei metaboliti (Chaachouay, 2025).

Un ulteriore elemento rilevante riguarda la variabilità composizionale del fitocomplesso, fortemente influenzata da fattori genetici, ambientali e agronomici. Condizioni climatiche, stress idrico, composizione del suolo e stadio fenologico della pianta influenzano in modo significativo la biosintesi dei metaboliti secondari, determinando differenze qualitative e quantitative anche all'interno della stessa specie. Tale variabilità non rappresenta un limite del sistema, ma piuttosto una caratteristica intrinseca della plasticità metabolica vegetale, che contribuisce alla diversità degli effetti farmacologici osservati (De Rossi et al., 2023).

Infine, la letteratura recente sottolinea come la sinergia fitochimica debba essere interpretata non solo come interazione tra molecole, ma come un principio

organizzativo generale dei sistemi vegetali complessi. In questo modello, l'attività biologica della *V. officinalis* emerge dall'integrazione di processi chimici, biochimici e fisiologici, nei quali le interazioni tra metaboliti determinano proprietà emergenti non riducibili ai singoli componenti. Tale approccio consente di superare la visione riduzionistica della fitoterapia basata su principi attivi isolati, promuovendo invece una comprensione sistemica dell'efficacia terapeutica degli estratti vegetali (Çelik & Kırmızıbekmez, 2025; Chaachouay, 2025).

4.5 Standardizzazione e controllo qualità

La standardizzazione e il controllo di qualità rappresentano aspetti fondamentali nello sviluppo moderno dei fitoterapici a base di *V. officinalis*, poiché consentono di garantire sicurezza, efficacia terapeutica e riproducibilità farmacologica. La crescente diffusione della valeriana come rimedio fitoterapico per insonnia, tensione nervosa e disturbi del sonno ha reso necessario definire criteri rigorosi relativi alla composizione chimica degli estratti, alla concentrazione dei principi attivi e alla qualità delle materie prime vegetali impiegate nei prodotti commerciali (Chandra Shekhar et al., 2024). Diversamente dalle preparazioni tradizionali, spesso ottenute mediante infusi o decotti privi di standardizzazione quantitativa, i moderni estratti fitoterapici devono presentare profili fitochimici controllati e costanti, in grado di assicurare effetti farmacologici prevedibili.

Nel caso della valeriana, la standardizzazione risulta particolarmente complessa a causa della notevole variabilità fitochimica della specie. La concentrazione dei metaboliti secondari può infatti essere influenzata da molteplici fattori, tra cui origine geografica, condizioni pedoclimatiche, metodo di coltivazione, periodo di raccolta, essiccazione e conservazione delle radici.

Anche le procedure estrattive incidono significativamente sul profilo finale del fitocomplesso, determinando differenze qualitative e quantitative nei composti bioattivi presenti nei preparati commerciali ed è per questo motivo che la standardizzazione interessa inoltre gli aspetti tecnologici della lavorazione industriale. Le radici di valeriana contengono composti relativamente instabili, suscettibili a

degradazione durante l'essiccazione, la conservazione e l'estrazione. Di conseguenza, i protocolli produttivi devono prevedere condizioni controllate di temperatura, umidità e protezione dalla luce, al fine di preservare l'integrità dei metaboliti bioattivi. La definizione di procedure operative standardizzate consente di limitare la perdita di principi attivi e di mantenere costante l'attività biologica del prodotto nel tempo.

Per questo motivo, i processi di standardizzazione moderna mirano a definire marker chimici specifici, utilizzati come indicatori di qualità e autenticità del prodotto vegetale. Tra i principali composti utilizzati come marker della *V. officinalis* figurano in primo piano l'acido valerenico, altri derivati sesquiterpenici e alcuni iridoidi, considerati responsabili di parte dell'attività sedativa e ansiolitica della pianta. La quantificazione di tali sostanze viene generalmente effettuata mediante tecniche cromatografiche ad alta precisione, come HPLC e GC-MS, che consentono di identificare i principali componenti del fitocomplesso e di verificare la conformità dei preparati agli standard farmacopeici internazionali. L'adozione di metodologie analitiche avanzate ha contribuito a ridurre la variabilità qualitativa dei prodotti fitoterapici, migliorando la comparabilità tra studi clinici e aumentando l'affidabilità terapeutica degli estratti (Chandra Shekhar et al., 2024).

Un elemento centrale del controllo di qualità riguarda inoltre la standardizzazione farmacologica degli estratti utilizzati negli studi clinici. Chandra Shekhar e colleghi nel 2024 hanno valutato l'efficacia di un estratto standardizzato di *V. officinalis* in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo condotto su soggetti con disturbi del sonno. I risultati hanno mostrato un miglioramento significativo della qualità complessiva del sonno nei partecipanti trattati con l'estratto standardizzato rispetto al placebo. Questo studio evidenzia l'importanza della standardizzazione non soltanto dal punto di vista chimico, ma anche in termini clinici, poiché la riproducibilità dell'effetto terapeutico dipende dalla costanza compositiva del prodotto utilizzato. La standardizzazione consente, quindi, di trasformare la valeriana da semplice rimedio tradizionale a fitoterapico supportato da evidenze scientifiche controllabili e ripetibili.

Inoltre non è da sottovalutare l'errore nell'identificazione della pianta e/o talvolta adulterazioni o contraffazioni. Infatti, la buona qualità dei preparati a base di valeriana

dipende in primis dalla corretta identificazione botanica della droga vegetale. Errori di classificazione tassonomica, contaminazioni con specie affini o adulterazioni commerciali possono compromettere l'efficacia terapeutica e alterare il profilo fitochimico del prodotto finale (Jurowski et al., 2021).

Per evitare tali problematiche, le moderne procedure di controllo includono analisi morfologiche, microscopiche e genetiche finalizzate alla conferma dell'identità botanica della specie utilizzata. L'impiego di tecniche di DNA barcoding e fingerprinting fitochimico hanno migliorato significativamente la tracciabilità e l'autenticazione delle materie prime vegetali. Un ulteriore aspetto riguarda l'inquadramento regolatorio della valeriana nei sistemi normativi internazionali. In Europa, i preparati a base di *V. officinalis* rientrano nella categoria degli herbal medicinal products e devono rispettare i requisiti qualitativi previsti dalle farmacopee ufficiali e dalle linee guida dell'*European Medicines Agency* (EMA) (European Medicines Agency, 2026).

Tali normative stabiliscono criteri specifici relativi alla purezza microbiologica, ai limiti di contaminanti, ai solventi residui e alla titolazione dei principi attivi, contribuendo a uniformare gli standard qualitativi dei prodotti presenti sul mercato. Analogamente, altri enti regolatori internazionali hanno sviluppato monografie ufficiali dedicate alla valeriana, definendo parametri di riferimento per la produzione e il controllo dei preparati fitoterapici.

L'evoluzione delle tecniche analitiche e dei sistemi di controllo qualità ha inoltre favorito una maggiore integrazione tra ricerca fitochimica, farmacologia e clinica. La possibilità di correlare specifici profili fitochimici agli effetti terapeutici osservati ha aperto, dunque, nuove prospettive per lo sviluppo di formulazioni più efficaci e meglio caratterizzate. In questo contesto, la standardizzazione non rappresenta soltanto un requisito tecnico-industriale, ma costituisce un elemento essenziale per la validazione scientifica della fitoterapia moderna (Jurowski et al., 2021).

Capitolo 5

Sicurezza d'uso e studi clinici a confronto

5.1 Efficacia clinica e sicurezza d'uso

Le evidenze cliniche disponibili sulla *V. officinalis* indicano un quadro complessivamente eterogeneo, con risultati variabili in funzione del tipo di estratto, del dosaggio e della popolazione studiata. In ambito terapeutico, la valeriana è tradizionalmente utilizzata per il trattamento dell'insonnia, dell'ansia e dello stress, sebbene le prove scientifiche a supporto di tali indicazioni rimangano parzialmente inconclusive. Secondo le valutazioni del *National Center for Complementary and Integrative Health* (NCCIH), la quantità di studi clinici condotti è relativamente limitata e non consente di stabilire con certezza l'efficacia della valeriana in specifiche condizioni patologiche. Le evidenze disponibili risultano, infatti, contrastanti: alcuni studi suggeriscono un possibile miglioramento della qualità del sonno, mentre altre analisi sistematiche non evidenziano differenze significative rispetto al placebo. In particolare, le linee guida cliniche dell'*American Academy of Sleep Medicine* hanno sconsigliato l'utilizzo della valeriana nel trattamento dell'insonnia cronica negli adulti, a causa dell'insufficienza di evidenze robuste di efficacia clinica (American Academy of Sleep Medicine, 2017). Tuttavia, studi clinici più recenti indicano che estratti standardizzati di *V. officinalis* possono migliorare la qualità complessiva del sonno in soggetti con disturbi lievi o moderati, suggerendo un potenziale effetto dose-dipendente e legato alla standardizzazione fitochimica dell'estratto (National Center for Complementary and Integrative Health, 2024).

In uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, condotto da Chandra Shekhar e collaboratori nel 2024, è stato osservato un miglioramento significativo dei parametri soggettivi del sonno nei soggetti trattati con estratto standardizzato di valeriana rispetto al controllo, supportando un possibile ruolo terapeutico in condizioni non severe di insonnia (Chandra Shekhar et al., 2024).

Dal punto di vista della sicurezza d'uso, la valeriana è generalmente considerata sicura

per l'impiego a breve termine negli adulti, con dosaggi compresi tra 300 e 600 mg di estratto o 2–3 g di droga essiccata. Gli effetti avversi riportati sono generalmente lievi e includono cefalea, disturbi gastrointestinali, sonnolenza diurna, eccitabilità paradossa e sogni vividi. Tuttavia, l'uso prolungato non è adeguatamente studiato e la sicurezza a lungo termine rimane incerta (Chandra Shekhar et al., 2024).

Inoltre, in alcuni casi sono stati riportati sintomi da sospensione dopo uso cronico, tra cui irritabilità, ansia e disturbi del sonno. Raramente sono stati descritti eventi epatotossici, spesso associati all'assunzione concomitante di altri fitoterapici, sebbene non sia stato chiaramente stabilito un nesso causale diretto con la valeriana. Per tale motivo, si raccomanda cautela in caso di utilizzo concomitante con sedativi o alcol, a causa di possibili effetti additivi sul sistema nervoso centrale (Valente et al., 2024).

Infine, le evidenze disponibili suggeriscono l'assenza di dati sufficienti per stabilire la sicurezza d'uso durante gravidanza e allattamento, rendendo necessaria una valutazione clinica caso per caso (Sateia et al., 2017).

5.2 Azioni farmacologiche

L'attività farmacologica della *V. officinalis*, come già riportato in precedenza, è il risultato dell'interazione tra diverse classi di metaboliti secondari che agiscono in modo complementare su differenti sistemi neurochimici. L'insieme di queste interazioni conferisce al fitocomplesso un profilo farmacodinamico multimodale, in cui l'effetto sedativo e ansiolitico non dipende da un singolo bersaglio molecolare, ma dalla modulazione simultanea di più vie neurotrasmettitoriali (Chaachouay, 2025).

Uno dei principali meccanismi proposti riguarda la modulazione del sistema GABAergico. L'acido valerenico e altri sesquiterpenoidi lipofili mostrano affinità per il recettore GABA_A, dove agiscono come modulatori allosterici positivi, potenziando la trasmissione inibitoria mediata dal GABA e favorendo un effetto sedativo centrale. Questo meccanismo è considerato uno dei principali responsabili dell'attività della valeriana. Parallelamente, è stata descritta un'interazione con il sistema purinergico e adenosinergico (Muhetaer et al., 2025).

Questa interpretazione è supportata da una revisione sistematica con meta-analisi condotta su *Valeriana officinalis* come singola erba (Shinjyo et al., 2020), che ha analizzato 40 studi clinici, dei quali 23 hanno valutato specificamente l'efficacia della valeriana nei disturbi del sonno. Tra questi, 13 studi hanno riportato un miglioramento della qualità del sonno, includendo popolazioni eterogenee: soggetti sani, pazienti con insonnia, pazienti oncologici, soggetti con disturbi psichiatrici, anziani e donne in post-menopausa.

Gli esiti clinici sono stati valutati attraverso strumenti standardizzati quali il *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) (Buysse et al., 1989), l'*Insomnia Severity Index* (ISI) (Morin et al., 2011), l'*Epworth Sleepiness Scale* (ESS) (Ibáñez et al., 2018) e, in alcuni casi, la polisonnografia. Tuttavia, circa 10 studi non hanno evidenziato differenze significative rispetto al placebo, sottolineando l'eterogeneità dei risultati e la forte dipendenza dalla preparazione fitoterapica e dalla durata del trattamento (Shinjyo et al., 2020).

La revisione ha evidenziato inoltre che gli effetti della valeriana sono più evidenti in caso di somministrazioni ripetute rispetto alla dose singola, suggerendo un effetto cumulativo sui sistemi neurobiologici coinvolti nella regolazione del sonno. I periodi di trattamento variavano da 5 giorni fino a 8 settimane, con una maggiore efficacia osservata nei protocolli più prolungati.

Dal punto di vista della formulazione, gli studi sono stati classificati in base al tipo di estratto utilizzato: estratti idroalcolici, estratti acquosi, estratti non specificati e radice. È emerso che gli estratti ottenuti dalla radice tendono a mostrare una maggiore efficacia suggerendo una maggior concentrazione dei metaboliti attivi in questa parte di droga (Shinjyo et al., 2020).

L'analisi dei sottogruppi ha mostrato che la radice intera presenta una dimensione dell'effetto superiore (0,83; IC 95%: 0,03–1,62) rispetto agli estratti (0,10; IC 95%: –0,02–0,22), rafforzando l'ipotesi che l'integrità del fitocomplesso sia determinante per l'efficacia clinica (Figura 15 e Figura 16) (Shinjyo et al., 2020). In particolare, gli studi inclusi nella Figura 15 mostrano un miglioramento globale della qualità del sonno nella somministrazione ripetuta, mentre il grafico a imbuto evidenzia una possibile presenza di bias di pubblicazione e dati mancanti nelle aree degli effetti negativi.

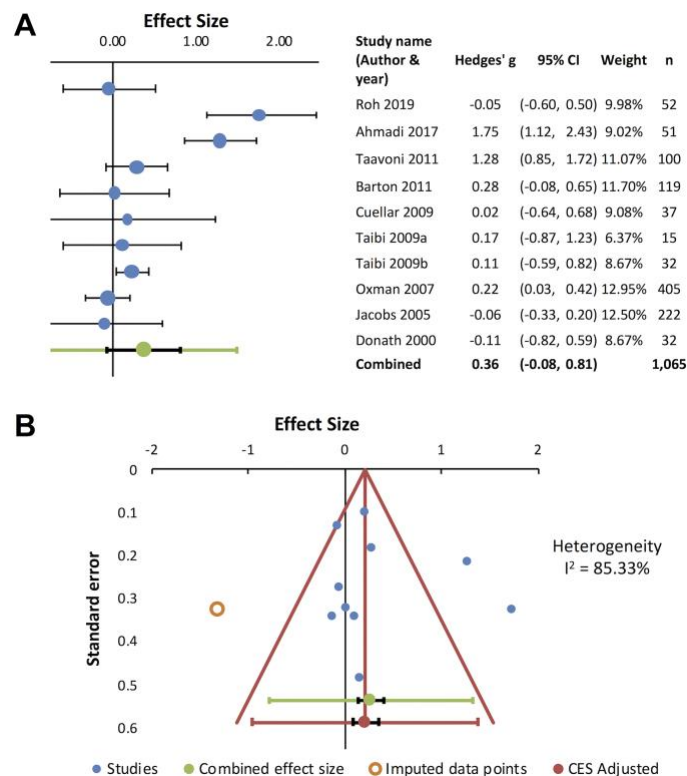


Figura 15: Miglioramento della qualità del sonno mediante somministrazione ripetuta di *V. officinalis*. Dieci studi sono stati inclusi nella meta-analisi. Valori positivi indicano un miglioramento della qualità del sonno. (A) Grafico a foresta per il miglioramento della qualità del sonno. Sono mostrate le dimensioni dell'effetto (g di Hedges) per 10 studi (cerchi blu) e la dimensione dell'effetto combinata (cerchio verde). Le barre orizzontali nere indicano l'intervallo di confidenza al 95%. (B) Grafico a imbuto. I punti dati inclusi sono presentati come cerchi blu pieni e i dati imputati sono mostrati come cerchi arancioni vuoti.

(Shinjyo et al., 2020)

La Figura 16 evidenzia invece in modo chiaro la superiorità della radice intera rispetto agli estratti isolati, suggerendo un ruolo della sinergia del fitocomplesso (Shinjyo et al., 2020).

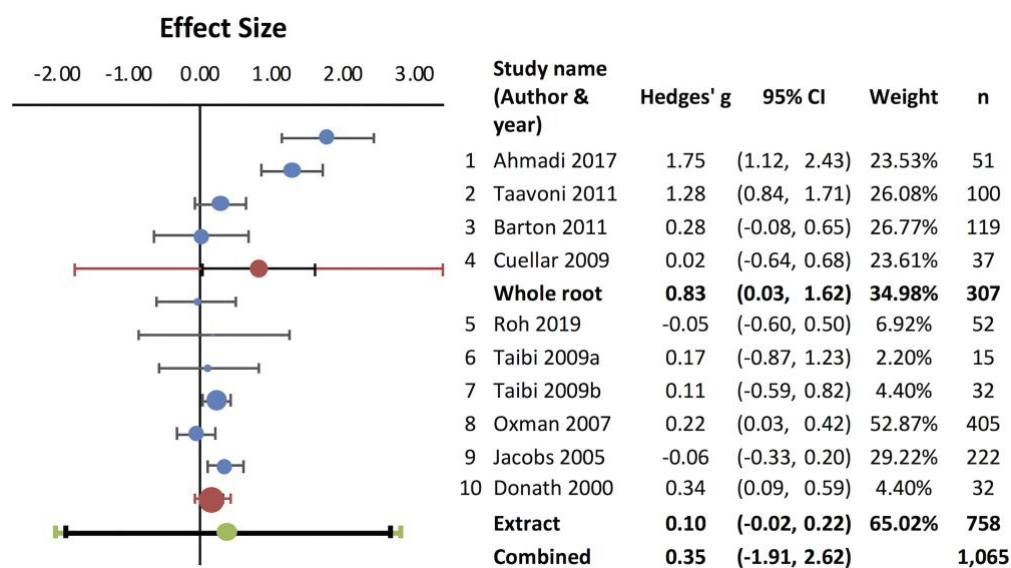


Figura 16: Analisi del sottogruppo per la radice intera e l'estratto di *V. officinalis* come aiuto per il sonno. L'analisi del sottogruppo è stata eseguita con 4 studi (1-4) che utilizzavano la radice/rizoma intero e 6 studi (5-10) che utilizzavano gli estratti. Le dimensioni dell'effetto per ciascun gruppo sono mostrate come cerchi rossi. Le barre orizzontali nere indicano l'intervallo di confidenza al 95%.

(Shinjo et al., 2020)

La revisione sistematica ha inoltre valutato l'efficacia della valeriana sull'ansia in 7 studi clinici controllati. Sei di questi hanno riportato effetti positivi, con riduzione dei punteggi di ansia misurati tramite scale validate come Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A), che valuta componenti somatiche e psicologiche dell'ansia attraverso la valutazione clinica, e la State-Trait Anxiety Inventory (STAI), che misura rispettivamente l'ansia di stato e di tratto attraverso autovalutazione del paziente. Tuttavia, anche in questo caso è stata osservata un'elevata eterogeneità ($I^2 = 93,13\%$) e un potenziale bias di pubblicazione, indicando risultati non completamente uniformi (Shinjo et al., 2020).

Ulteriori misure includono test neuropsicologici di stress, come il compito di interferenza colore-parola, oltre a questionari clinici specifici (Shinjo et al., 2020). In totale, su sette studi clinici, risultati positivi sono stati evidenziati sei di essi. L'efficacia è stata osservata in differenti contesti clinici e sperimentali, includendo soggetti sani sottoposti a stress psicofisiologico, pazienti con disturbo d'ansia generalizzata, soggetti in trattamento farmacologico per HIV, pazienti odontoiatrici

con ansia procedurale e donne con disturbo disforico premestruale. In particolare, la somministrazione di estratti standardizzati (600 mg/die per una settimana) ha mostrato una riduzione della reattività allo stress psicologico e fisiologico in soggetti sani, mentre dosaggi di valepotriati pari a circa 81,3 mg/die per quattro settimane hanno determinato una riduzione significativa dei punteggi HAM-A in pazienti con disturbo d'ansia generalizzato, suggerendo un possibile ruolo attivo di questa classe di composti nel controllo dell'ansia (Shinjyo et al., 2020).

Ulteriori evidenze indicano che la radice di valeriana (530 mg/die per quattro settimane) può ridurre i livelli di ansia in pazienti HIV-positivi in trattamento con efavirenz, suggerendo anche un potenziale ruolo neuroprotettivo nei confronti degli effetti neuropsichiatrici indotti da farmaci antiretrovirali. Inoltre, somministrazioni acute o a breve termine (100 mg di estratto o radice/rizoma somministrati circa 60 minuti prima di interventi odontoiatrici) hanno dimostrato una significativa riduzione dell'ansia procedurale in pazienti clinicamente ansiosi. Analogamente, cicli terapeutici ripetuti (1.260 mg/die per 7 giorni in tre cicli mestruali) hanno mostrato efficacia nel ridurre l'ansia premestruale (Shinjyo et al., 2020).

Tuttavia, non tutti gli studi riportano risultati concordanti, uno studio condotto su volontari con ansia non clinica e insonnia non ha evidenziato differenze significative nei punteggi STAI rispetto al placebo, suggerendo una possibile variabilità dipendente dal contesto clinico, dalla popolazione e dalla standardizzazione degli estratti utilizzati (Shinjyo et al., 2020).

Dal punto di vista neurofisiologico, alcuni studi hanno analizzato gli effetti della valeriana sull'attività cerebrale correlata all'ansia. Una singola somministrazione di estratto (300 mg) ha determinato una riduzione della facilitazione intracorticale, suggerendo una modulazione dell'eccitabilità neuronale mediata dal sistema GABA-A. Inoltre, somministrazioni ripetute (300 mg/die per quattro settimane) hanno aumentato la coerenza delle onde alfa nella regione frontale, un marker neurofisiologico associato a stati di rilassamento e riduzione dell'ansia (Shinjyo et al., 2020).

Oltre ai disturbi del sonno e dell'ansia, la letteratura evidenzia ulteriori potenziali effetti terapeutici della valeriana. Studi clinici hanno riportato miglioramenti nei

sintomi del disturbo ossessivo-compulsivo, nella funzione cognitiva di pazienti in emodialisi, nella prevenzione del declino cognitivo post-chirurgico e nella riduzione dei sintomi vasomotori in donne in menopausa e postmenopausa. Inoltre, sono stati osservati effetti benefici su dismenorrea, dolore mestruale e sintomi premestruali, supportando l'uso tradizionale della pianta come regolatore della sfera neuroendocrina e ginecologica (Figura 17) (Shinjo et al., 2020).

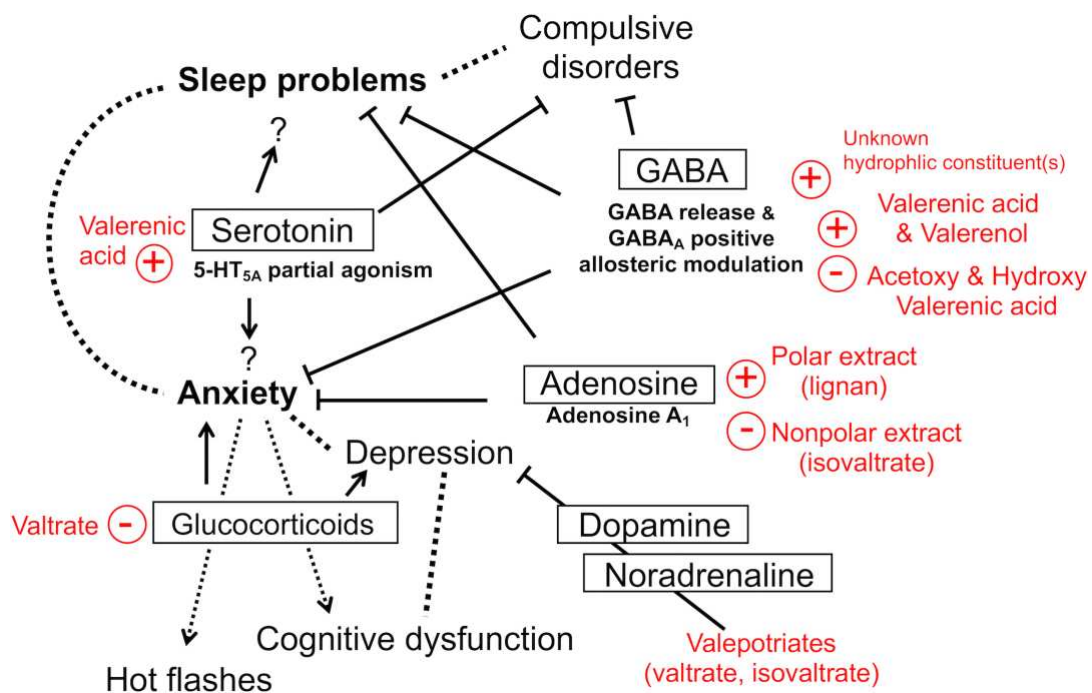


Figura 17: Componenti attivi della valeriana e potenziali benefici terapeutici.

(Shinjo et al., 2020)

Le evidenze includono anche studi su specie correlate del genere *Valeriana*, come *V. edulis* e *V. wallichii*, che hanno mostrato effetti positivi sulla qualità del sonno, sulla riduzione della latenza del sonno e sull'aumento del sonno REM. Tuttavia, le differenze fitochimiche tra le specie risultano rilevanti: mentre l'acido valerénico è caratteristico di *V. officinalis*, i valepotriati sono presenti in tutte le specie analizzate, suggerendo che questi ultimi possano contribuire in modo significativo all'attività sedativa complessiva (Shinjo et al., 2020).

Un ulteriore ambito di interesse riguarda l'utilizzo della valeriana in associazione con altre piante medicinali. Numerosi studi hanno valutato combinazioni con *Melissa*

officinalis, *Passiflora incarnata* e *Humulus lupulus*, evidenziando effetti sinergici sul sonno e sull'ansia. In particolare, le combinazioni fitoterapiche hanno mostrato effetti positivi sulla qualità del sonno e sulla riduzione dell'ansia in diversi contesti clinici, inclusi disturbi dell'adattamento, depressione e condizioni di stress acuto. Tuttavia, alcuni risultati rimangono eterogenei, soprattutto nei trial a dose singola in soggetti sani, suggerendo che l'efficacia possa dipendere fortemente dalla condizione clinica di base e dalla durata del trattamento (Shinjyo et al., 2020).

Per quanto riguarda la sicurezza, la revisione sistematica non ha evidenziato eventi avversi gravi associati all'uso della valeriana nei 60 studi analizzati, coinvolgendo un totale di 6.894 partecipanti. Gli effetti collaterali riportati sono stati generalmente lievi e transitori, includendo sonnolenza, vertigini, disturbi gastrointestinali e sogni vividi. In alcuni casi è stata osservata una possibile stimolazione paradossa, caratterizzata da agitazione o aumento dell'irrequietezza, ma senza una chiara correlazione causale con il trattamento. Inoltre, gli studi farmacocinetici non hanno evidenziato interazioni clinicamente significative con i principali isoenzimi del citocromo P450, suggerendo un profilo di sicurezza favorevole anche in uso prolungato (Shinjyo et al., 2020).

Ulteriori studi hanno, inoltre, evidenziato modificazioni dell'attività cerebrale, tra cui aumento della coerenza delle onde alfa e riduzione dell'eccitabilità corticale, suggerendo un effetto neurofisiologico diretto coerente con la modulazione GABAergica. Studi sperimentali come quello condotto da Müller e colleghi evidenziavano già nel 2022 come estratti di valeriana e combinazioni valeriana-luppolo possano interagire con i recettori dell'adenosina, suggerendo un possibile contributo alla riduzione dell'eccitabilità neuronale attraverso la modulazione dei sistemi di segnalazione energetica cellulare. Questo effetto può contribuire alla diminuzione dell'attivazione centrale e alla promozione del rilassamento (Müller et al., 2002).

Approcci più recenti basati su *network farmacologico* e simulazioni molecolari hanno ulteriormente confermato la natura multitarget della valeriana. In particolare, l'olio essenziale della pianta è stato associato da Muhetaer e colleghi nel 2025 all'interazione con diversi *pathway* molecolari coinvolti nella regolazione del sonno, dello stress ossidativo e della neurotrasmissione, evidenziando un profilo farmacologico

complesso che coinvolge reti di proteine e non singoli recettori isolati (Muhetaer et al., 2025).

Dal punto di vista etnofarmacologico, la *Valeriana spp.* è tradizionalmente utilizzata nella medicina cinese per il trattamento di disturbi del sonno, irritabilità e condizioni di tensione nervosa. Le evidenze moderne confermano la presenza di attività biologiche coerenti con tali impieghi tradizionali, attribuibili alla combinazione sinergica dei suoi costituenti chimici e alla loro azione su più sistemi neurobiologici (Li et al., 2022). Nel complesso, l'azione farmacologica della valeriana può essere definita come multifattoriale e integrata: la modulazione del sistema GABAergico rappresenta il meccanismo principale, mentre le interazioni con sistemi adenosinergici, antiossidanti e regolatori dello stress cellulare contribuiscono a rafforzare e ampliare l'effetto farmacologico globale del fitocomplesso.

5.3 Studi clinici a confronto con benzodiazepine

Il confronto tra *V. officinalis* e benzodiazepine rappresenta un ambito di particolare interesse clinico, soprattutto in relazione alla gestione dell'insonnia e dei disturbi d'ansia lievi o moderati. Le benzodiazepine agiscono come potenti modulatori allosterici positivi del recettore GABA_A, determinando un aumento rapido ed efficace della trasmissione inibitoria centrale, ma sono associate a effetti avversi rilevanti quali tolleranza, dipendenza e sindrome da sospensione. In questo contesto, la valeriana è stata studiata come possibile alternativa fitoterapica con un profilo di sicurezza più favorevole, sebbene con efficacia clinica meno costante.

Un aspetto rilevante del confronto con le benzodiazepine riguarda la fase di sospensione farmacologica. Studi clinici quale quello condotto da Poyares e colleghi nel 2022 hanno evidenziato che la valeriana può essere utilizzata durante la fase di interruzione delle benzodiazepine per ridurre i sintomi di rebound dell'insonnia e facilitare la transizione verso la sospensione del trattamento. In particolare, è stato osservato un miglioramento del sonno in pazienti in fase di *withdrawal* ovvero "sindrome da sospensione" da benzodiazepine, suggerendo un possibile ruolo di supporto nel ridurre l'impatto della sospensione farmacologica (Poyares et al., 2002).

Dal punto di vista prescrittivo, anche combinazioni fitoterapiche contenenti valeriana sono state associate a una riduzione dell'utilizzo di benzodiazepine in contesti clinici psichiatrici ospedalieri, indicando un potenziale effetto di risparmio, il cosiddetto “*benzodiazepine-sparing effect*”, in alcune popolazioni di pazienti. Nel complesso, il confronto evidenzia che le benzodiazepine rimangono farmaci di riferimento per l'efficacia rapida e consistente, mentre la valeriana si colloca come opzione complementare con efficacia più lieve ma con un profilo di sicurezza generalmente migliore e un potenziale ruolo nel supporto alla riduzione dell'uso di ansiolitici convenzionali (Keck et al., 2020).

Lo studio di Campos e collaboratori del 2021, pubblicato su *Research, Society and Development*, è una revisione narrativa della letteratura che confronta l'efficacia della *V. officinalis*. e del diazepam nel controllo dell'ansia in ambito odontoiatrico, con particolare attenzione alla sedazione cosciente e alla gestione farmacologica del paziente ansioso durante le procedure cliniche (Campos et al., 2021).

Dal punto di vista farmacologico, il diazepam rappresenta il riferimento principale tra le benzodiazepine utilizzate in odontoiatria. Il suo effetto ansiolitico deriva dall'azione di potenziamento del sistema GABAergico, attraverso la modulazione del recettore GABA A, con conseguente aumento dell'inibizione neuronale centrale. Ciò si traduce in una riduzione rapida e marcata dell'ansia, un effetto sedativo prevedibile e una buona efficacia anche nei casi di ansia moderata-severa. E' sottolineato tuttavia che la sua lunga emivita di diazepam e la presenza di suoi metaboliti attivi possono determinare effetti residui prolungati, come sonnolenza post-operatoria, rallentamento psicomotorio e riduzione della capacità di svolgere attività complesse dopo la sedazione. Inoltre, sebbene generalmente sicuro alle dosi terapeutiche, può causare effetti avversi come sedazione eccessiva, alterazioni cognitive, rischio di interazioni con altri depressori del sistema nervoso centrale e, in alcuni casi, dipendenza con uso prolungato (Campos et al., 2021).

Per quanto riguarda la *V. officinalis*, lo studio descrive un meccanismo d'azione più complesso e meno potente rispetto alle benzodiazepine. I suoi principali costituenti attivi agiscono in modo indiretto sul sistema nervoso centrale, con un'influenza sul sistema GABAergico e su altri sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella regolazione

dell'ansia e del sonno. In particolare, la valeriana sembra esercitare un effetto sedativo lieve e progressivo, associato ad una riduzione della tensione nervosa e a un miglioramento soggettivo dello stato di rilassamento. A differenza del diazepam, non determina una depressione significativa del sistema nervoso centrale e non è associata a effetti rilevanti sulla coordinazione motoria o sulla performance cognitiva. Inoltre, il profilo di sicurezza è generalmente migliore, con assenza di dipendenza farmacologica e minore rischio di effetti collaterali importanti. Nel confronto diretto tra le due sostanze, lo studio, dunque, evidenzia una differenza sostanziale in termini di potenza ed efficacia clinica. Il diazepam risulta nettamente più efficace e prevedibile nel controllo dell'ansia acuta, motivo per cui continua a essere il farmaco più utilizzato nella sedazione cosciente odontoiatrica. La sua azione è rapida, dose-dipendente e clinicamente standardizzata, rendendolo particolarmente adatto a procedure odontoiatriche invasive o a pazienti con elevati livelli di ansia. La valeriana, invece, mostra un'efficacia più variabile e meno consistente, con risultati spesso limitati a un miglioramento lieve o moderato dell'ansia, più evidente nei casi di ansia lieve o situazionale piuttosto che nei disturbi più intensi (Campos et al., 2021).

Un ulteriore elemento di confronto riguarda il profilo di tollerabilità: mentre il diazepam è associato a effetti collaterali dose-dipendenti e a possibili complicanze legate alla sedazione residua, la valeriana presenta una tollerabilità generalmente buona e un rischio molto ridotto di eventi avversi significativi. Tuttavia, questa migliore sicurezza non compensa la minore efficacia clinica nei contesti odontoiatrici più complessi. Lo studio conclude affermando come il diazepam rimanga il gold standard per la sedazione farmacologica in odontoiatria grazie alla sua elevata efficacia e affidabilità clinica, mentre la *V. officinalis* rappresenta una possibile alternativa complementare, caratterizzata da un profilo di sicurezza favorevole ma da un'efficacia ancora non sufficientemente consolidata e meno prevedibile nella pratica clinica (Campos et al., 2021).

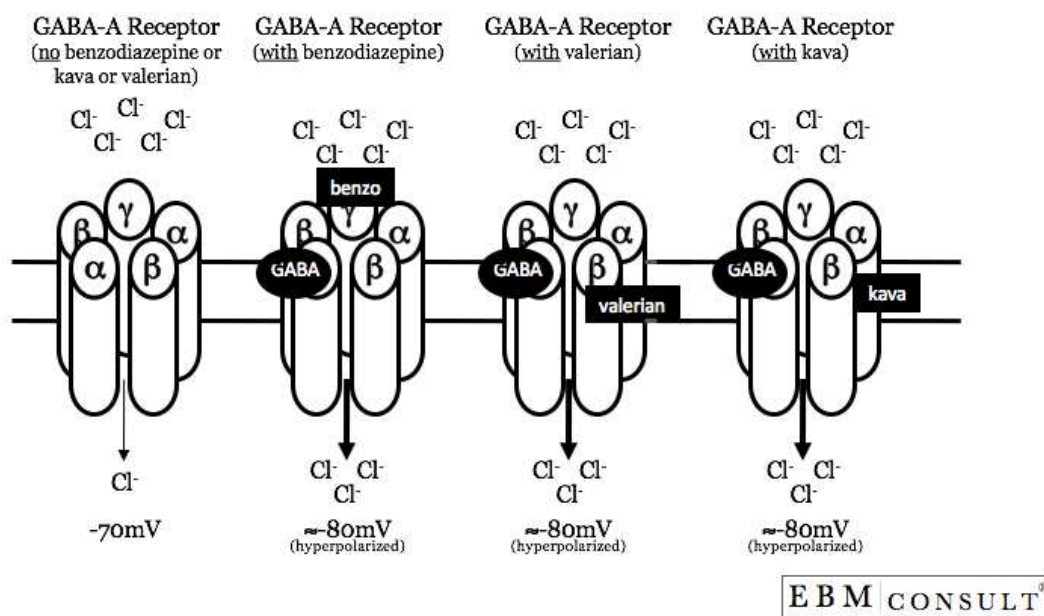
Busti e colleghi nel 2015 hanno, invece, condotto una revisione narrativa focalizzata sul meccanismo d'azione della *V. officinalis* nel trattamento dell'insonnia e sul suo confronto con le benzodiazepine. L'obiettivo principale è chiarire sia il razionale farmacologico dell'utilizzo della valeriana sia il suo reale potenziale clinico rispetto ai

farmaci ipnoinducenti di riferimento. Dal punto di vista farmacodinamico, lo studio evidenzia che entrambe le sostanze agiscono sul sistema GABAergico centrale, ma con modalità differenti e una diversa intensità di effetto. Come per lo studio precedente, le benzodiazepine agiscono come potenti modulatori allosterici positivi del recettore GABA-A, legandosi in modo specifico al sito benzodiazepinico localizzato sulla subunità γ del recettore. Questo legame aumenta l'affinità del GABA per il suo recettore e potenzia l'ingresso di ioni cloro nel neurone, determinando iperpolarizzazione neuronale e una marcata riduzione dell'eccitabilità del sistema nervoso centrale. Il risultato clinico è un effetto sedativo-ipnotico rapido, dose-dipendente e altamente prevedibile, che si traduce in riduzione della latenza del sonno, diminuzione dei risvegli notturni e aumento del tempo totale di sonno. Tuttavia, lo studio sottolinea anche i limiti rilevanti di questa classe farmacologica, in particolare lo sviluppo di tolleranza, il rischio di dipendenza fisica e psicologica, la comparsa di fenomeni di rebound in caso di sospensione e possibili effetti avversi cognitivi e psicomotori, soprattutto in caso di uso prolungato (Busti et al., 2015).

La *V. officinalis*, invece, presenta un meccanismo d'azione più complesso e ovviamente meno potente. Secondo lo studio, la pianta esercita un'attività sul sistema GABAergico in modo indiretto e non selettivo, con una possibile interazione con la subunità β del recettore GABA A piuttosto che con la subunità γ tipica delle benzodiazepine. Pur determinando anch'essa un aumento dell'ingresso di cloro e quindi un effetto iperpolarizzante sui neuroni, l'intensità della modulazione è significativamente inferiore rispetto alle benzodiazepine. Inoltre, la valeriana sembra agire anche aumentando la disponibilità di GABA a livello sinaptico, attraverso una riduzione della sua degradazione o del suo riassorbimento, prolungandone così l'azione inibitoria centrale. Questo duplice meccanismo contribuisce a un effetto sedativo lieve, progressivo e meno specifico (Busti et al., 2015).

Dal punto di vista clinico, gli autori evidenziavano come l'efficacia della valeriana nel trattamento dell'insonnia sia complessivamente variabile e meno consistente rispetto alle benzodiazepine. Pertanto, gli effetti osservati negli studi clinici sono spesso modesti e più evidenti in soggetti con insonnia lieve o situazionale, mentre risultano meno significativi nei disturbi del sonno più severi o cronici. In particolare, i benefici

Lo studio conclude affermando come le benzodiazepine rappresentino una delle prime scelte nel trattamento farmacologico dell'insonnia grazie alla loro elevata efficacia, rapidità e riproducibilità dell'effetto clinico, mentre la *V. officinalis* può essere considerata un'alternativa fitoterapica con meccanismo GABAergico più debole, efficacia meno prevedibile ma profilo di sicurezza generalmente più favorevole, il cui ruolo clinico resta comunque complementare e non sostitutivo (Figura 18) (Busti et al., 2015).



64

6. Conclusioni

Il presente elaborato ha analizzato la *V. officinalis* attraverso un approccio integrato fitochimico, farmacologico e clinico, con l'obiettivo di evidenziare la relazione tra struttura chimica dei metaboliti secondari, loro stabilità e attività biologica. L'analisi del fitocomplesso ha permesso di mettere in luce la complessità della matrice vegetale, nella quale diverse classi di composti, valepotriati iridoidi, sesquiterpenoidi e volatili contribuiscono in modo differenziato al profilo farmacologico complessivo. Dal punto di vista fitochimico, i valepotriati rappresentano la frazione più reattiva e instabile del fitocomplesso, caratterizzata dalla presenza di gruppi esterei multipli e di un anello epossidico altamente tensionato. Tali caratteristiche strutturali ne determinano una forte suscettibilità ai processi di idrolisi e riarrangiamento, con degradazione rapida già nelle prime fasi post-raccolta e formazione di prodotti secondari come i baldrinali. Questa instabilità chimica spiega la loro limitata presenza nei preparati fitoterapici commerciali e riduce significativamente la loro rilevanza farmacologica diretta in vivo. Inoltre, la loro elevata polarità limita il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica, riducendone ulteriormente la biodisponibilità centrale. Al contrario, i sesquiterpenoidi, in particolare l'acido valerenico e i suoi derivati, mostrano una maggiore stabilità chimica e una migliore compatibilità farmacocinetica con il sistema nervoso centrale. La loro struttura lipofila consente un'efficace interazione con il sistema GABAergico, che rappresenta uno dei principali bersagli molecolari associati agli effetti sedativi e ansiolitici della valeriana.

L'attività biologica complessiva non può tuttavia essere attribuita a un singolo composto, ma risulta dall'interazione sinergica tra più classi di metaboliti, secondo un modello multitarget in cui effetti additivi e modulazioni reciproche contribuiscono al risultato farmacologico finale. L'analisi del fitocomplesso ha, inoltre, evidenziato come fattori ambientali, genetici e tecnologici influenzino in modo significativo la composizione chimica della droga vegetale, determinando una marcata variabilità qualitativa e quantitativa dei metaboliti secondari. Tale variabilità rappresenta una delle principali criticità nella standardizzazione dei preparati fitoterapici, con

conseguenze dirette sulla riproducibilità degli effetti biologici.

Sul piano farmacologico, la valeriana agisce principalmente come modulatore del sistema nervoso centrale attraverso l'interazione con il sistema GABAergico e, in misura minore, con altri sistemi neurotrasmettitoriali come quello adenosinergico. Tuttavia, le evidenze cliniche disponibili mostrano risultati non sempre univoci, con efficacia variabile a seconda delle formulazioni, delle dosi e delle caratteristiche dei pazienti. In generale, la letteratura suggerisce un possibile beneficio nei disturbi lievi del sonno e dell'ansia, mentre l'efficacia nelle forme croniche più severe risulta meno consistente.

Il confronto con le benzodiazepine ha evidenziato un profilo farmacologico profondamente differente: da un lato, i farmaci benzodiazepinici garantiscono un'efficacia rapida e ben documentata, ma sono associati a rischi significativi di tolleranza, dipendenza e effetti avversi; dall'altro, la valeriana presenta un profilo di sicurezza generalmente migliore, pur con un'efficacia clinica più moderata e meno prevedibile. In questo contesto, la valeriana può essere considerata una possibile opzione complementare o di supporto, soprattutto nella gestione dei disturbi lievi o nel percorso di riduzione dell'uso di ansiolitici convenzionali.

In conclusione, la *V. officinalis* si configura come un sistema fitocomplesso complesso e dinamico, in cui la relazione tra struttura chimica, stabilità, biodisponibilità e interazioni sinergiche determina il profilo farmacologico globale. La comprensione integrata di questi aspetti rappresenta un elemento fondamentale per migliorare la standardizzazione degli estratti, ottimizzare l'uso clinico e guidare future ricerche orientate all'identificazione dei meccanismi molecolari responsabili delle sue attività biologiche.

7. Bibliografia

Alrhoun, M., Romano, A., Sulaiman, N., & Pieroni, A. (2025). Old plants for new food products? The diachronic human ecology of wild herbs in the Western Alps. *Plants (Basel, Switzerland)*, 14(1), 122. <https://doi.org/10.3390/plants14010122>

American Academy of Sleep Medicine. (2017). *Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline*. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13(2), 307–349. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>

Aremu, A. O., Luo, B., & Mussarat, S. (2024). Medical ethnobotany. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 24(1), 216. <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04515-0>

Bączek, K. B., Kosakowska, O., Boczkowska, M., Bolc, P., Chmielecki, R., Pióro-Jabrucka, E., Raj, K., & Węglarz, Z. (2022). Intraspecific variability of wild-growing common valerian (*Valeriana officinalis* L.). *Plants (Basel, Switzerland)*, 11(24), 3455. <https://doi.org/10.3390/plants11243455>

Banerjee, S. (2024). Introduction to ethnobotany and traditional medicine. In A. Das Talukdar, J. K. Patra, G. Das, & D. Nath (Eds.), *Traditional resources and tools for modern drug discovery*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4600-2_1

Bao, H., Pan, X., Tao, Q., Zhang, G., Ding, W., Li, G., Peng, D., Du, B., & Li, P. (2024). Safety evaluation of aqueous extract from *Valeriana officinalis* L. roots: Genotoxicity, acute, subchronic and teratology toxicity. *Journal of Ethnopharmacology*, 335, 118687. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118687>

BenchChem Technical Support Team. (2026). *Valerenic acid stability issues during long-term storage*. Retrieved from technical report.

https://pdf.benchchem.com/546/Valerenic_acid_stability_issues_during_long_term_storage.pdf

BenchChem Technical Support Team. (2026). *The role of baldrinal in the sedative effects of valerian: A technical guide*. BenchChem. https://pdf.benchchem.com/101/The_Role_of_Baldrinal_in_the_Sedative_Effects_of_Valerian_A_Technical_Guide.pdf Ultimo accesso 16/06/26

Bissanti, G. (2022). Valeriana officinalis. *Ecosostenibile*. Disponibile su: <https://antropocene.it/en/2022/10/30/valeriana-officinalis-en/> Ultimo accesso 30/03/26

Busti, A. J., Nuzum, D. S., & Reviewers. (2015). The mechanism of action for valerian (Valeriana officinalis) in the treatment of insomnia. *EBM Consult* <https://www.ebmconsult.com/articles/valerian-valeriana-officinalis-treating-insomnia-sleep>

Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)

Campos, G. S., Pereira, P. C. de O. A., & Andrade, R. S. de. (2021). Comparative study between Valeriana officinalis L. and diazepam: A literature review. *Research, Society and Development*, 10(13), e231101321216. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i13.212161>

Carbone, K., & Gervasi, F. (2022). An updated review of the genus *Humulus*: A valuable source of bioactive compounds for health and disease prevention. *Plants*, 11(24), 3434. <https://doi.org/10.3390/plants11243434>

Chaachouay, N. (2025). Synergy, additive effects, and antagonism of drugs with plant bioactive compounds. *Drugs & Drug Candidates*, 4(4). <https://doi.org/10.3390/ddc4010004>

Chandra Shekhar, H., Joshua, L., & Thomas, J. V. (2024). Standardized extract of *Valeriana officinalis* improves overall sleep quality in human subjects with sleep complaints: A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study. *Advances in Therapy*, 41(1), 246–261. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02708-6>

Chauhan, A., Ul Islam, A., Prakash, H., & Singh, S. (2022). Phytochemicals targeting NF- κ B signaling: Potential anti-cancer interventions. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 12(3), 394–405. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2021.07.002>

Chawla, S., Patel, H. K., Gor, H. N., Vaghela, K. M., Solanki, P. P., & Shah, P. G. (2017). Evaluation of matrix effects in multiresidue analysis of pesticide residues in vegetables and spices by LC-MS/MS. *Journal of AOAC International*, 100(3), 616–623. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.17-0048>

Chisamile, W. A., Sonibare, M. A., & Kamanula, J. F. (2023). Ethnobotanical study of traditional medicinal plants used for the treatment of infectious diseases by local communities in Malawi. *J*, 6, 115–139. <https://doi.org/10.3390/j6010009>

Cho, S. H., Tóth, K., Kim, D., et al. (2022). Activation of the plant mevalonate pathway by extracellular ATP. *Nature Communications*, 13, 450. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28150-w>

Dal Cero, M., Saller, R., Leonti, M., & Weckerle, C. S. (2022). Trends of medicinal plant use over the last 2000 years in Central Europe. *Plants (Basel, Switzerland)*, 12(1), 135. <https://doi.org/10.3390/plants12010135>

De Rossi, S., Di Marco, G., D'Agostino, A., Braglia, R., Mecca, G., Canini, A., &

Gismondi, A. (2023). Influence of environmental conditions on the production of nutraceuticals in Italian edible plant landraces. *Food Research International*, 112483. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.112483>

Dissook, S., Kuzuyama, T., Nishimoto, Y., & Kitani, S. (2021). Stable isotope and chemical inhibition analyses suggested the existence of a non-mevalonate-like pathway in *Yarrowia lipolytica*. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85170-0>

Dong, F. W., Jiang, H. H., Yang, L., Gong, Y., Zi, C. T., Yang, D., Ye, C. J., Li, H., Yang, J., Nian, Y., Zhou, J., & Hu, J. M. (2018). Valepotriates from the roots and rhizomes of *Valeriana jatamansi* Jones as novel N-type calcium channel antagonists. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 885. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00885>

European Medicines Agency. (2026). *Valerianae radix – herbal medicinal product*. <https://www.ema.europa.eu/>

Gammoh, O. S., Qnais, E., Bseiso, Y., Alrosan, K., & Alqudah, A. (2023). Evaluation of the antinociceptive effect of valerian and hops combination in experimental animal models: Involvement of the opioid system. *Heliyon*, 9(3), e14185. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14185>

Gorgi, S., Kiani-Anbouhi, R., Doosti, R., & Asadian, M. (2025). Extraction of secondary metabolites and computational prediction of their anti-inflammatory potential. *RSC Advances*, 15(40), 33601–33609. <https://doi.org/10.1039/d5ra05230k>

Helfend, M. (2023). *What is ethnobotany?* Substack. <https://mollyhelfend.substack.com/p/what-is-ethnobotany>

Ibáñez, V., Silva, J., & Cauli, O. (2018). A survey on sleep assessment methods. *PeerJ*, 6, e4849. <https://doi.org/10.7717/peerj.4849>

Jáudenes-Marrero, J. R., Gutiérrez-Fernández, Á., Morales-Marrero, C., Rubio, C., Paz-Montelongo, S., Alejandro-Vega, S., Bustillo-Alfaro, R. A. M. d., Hardisson, A., Carrascosa, C., Abdala Kuri, S., et al. (2026). Metal content in *Valeriana officinalis* L. root commercialized in a Spanish region (Tenerife, Canary Islands). *Foods*, 15, 958. <https://doi.org/10.3390/foods15050958>

Jurowski, K., Fołta, M., Tatar, B., Berkoz, M., & Krośniak, M. (2021). Ni and Cr impurities profile in *Valeriana officinalis* L., radix-based herbal medicinal product available in Polish pharmacies due to ICH Q3D guideline. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 123, 104945. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.104945>

Jurowski, K., Fołta, M., Tatar, B., Berkoz, M., & Krośniak, M. (2022a). The toxicological risk assessment of Cu, Mn, and Zn as essential elemental impurities in herbal medicinal products with valerian root (*Valeriana officinalis* L., radix) available in Polish pharmacies. *Biological Trace Element Research*, 200(4), 1949–1955. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02779-y>

Keck, M. E., Nicolussi, S., Spura, K., Blohm, C., Zahner, C., & Drewe, J. (2020). Effect of the fixed combination of valerian, lemon balm, passionflower, and butterbur extracts (Ze 185) on the prescription pattern of benzodiazepines in hospitalized psychiatric patients: A retrospective case-control investigation. *Phytotherapy Research*, 34(6), 1436–1445. <https://doi.org/10.1002/ptr.6618>

Kumar, A., P, N., Kumar, M., Jose, A., Tomer, V., Oz, E., Proestos, C., Zeng, M., Elobeid, T., K, S., & Oz, F. (2023). Major phytochemicals: Recent advances in health benefits and extraction method. *Molecules*, 28(2), 887. <https://doi.org/10.3390/molecules28020887>

Kurćubić, V. S., Đurović, V., Stajić, S. B., Dmitrić, M., Živković, S., Kurćubić, L. V., Mašković, P. Z., Mašković, J., Mitić, M., Živković, V., & Jakovljević, V. (2024). Multitarget phytocomplex: Focus on antibacterial profiles of grape pomace and

Sambucus ebulus L. lyophilisates against extensively drug-resistant (XDR) bacteria and in vitro antioxidative power. *Antibiotics*, 13(10), 980. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13100980>

Lanje, C. N., Patil, S. R., & Wankhade, A. M. (2020). Medicinal natural drug of valerian (*Valeriana officinalis*): An over review. *American Journal of PharmTech Research*, 10(1). <https://doi.org/10.46624/ajptr.2020.v10.i1.013>

Li, J., Li, X., Wang, C., Zhang, M., Ye, M., & Wang, Q. (2022). The potential of *Valeriana* as a traditional Chinese medicine: Traditional clinical applications, bioactivities, and phytochemistry. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 973138. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.973138>

Liu, J. J., Tan, M., Wang, L. Z., Hao, J. J., Liu, D., Li, H. M., & Li, R. T. (2025). Sesquiterpenoids from the roots and rhizomes of *Valeriana officinalis* var. *latifolia*. *Phytochemistry*, 229, 114270. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2024.114270>

Marcucci, C., Rademacher, M., Kamecki, F., et al. (2023). Biological evaluation of *Valeriana* extracts from Argentina. *Pharmaceuticals*, 16(1), 129. <https://doi.org/10.3390/ph16010129>

Marcucci, C., Relats, J. M. A., Bach, H. G., Kamecki, F., Varela, B. G., Wagner, M. L., Pastore, V., Colettis, N., Ricco, R. A., & Marder, M. (2020). Neurobehavioral evaluation and phytochemical characterization of a series of argentine valerian species. *Heliyon*, 6(12), e05691. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05691>

Mekonnen, A. B., Mohammed, A. S., & Tefera, A. K. (2022). Ethnobotanical study of traditional medicinal plants used to treat human and animal diseases in Ethiopia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 7328613. <https://doi.org/10.1155/2022/7328613>

Mokhtari, A., Ebrahimi, M., Azadi, P., et al. (2025). Elucidating the regulatory network of valerenic acid biosynthesis in *Valeriana officinalis* hairy roots under different light qualities: A coexpression perspective. *Industrial Crops and Products*. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2025.120625>

Morin, C. M., Belleville, G., Bélanger, L., & Ivers, H. (2011). The Insomnia Severity Index: Psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*, 34(5), 601–608. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601>

Mote, S., Bindu, B. B. V., Shailaja, A., & Giri, C. C. (2020). Isolation, characterization and *in silico* analysis of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGR) gene from *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees. *Molecular Biology Reports*, 47(10). <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05172-0>

Muhetaer, H., Li, H., Wang, B., Cai, X., Zhang, Y., Li, Y., Li, C., & Wu, B. (2025). Exploring the effects and mechanisms of valerian volatile oil in treating insomnia using network pharmacology and molecular approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 26, 1726. <https://doi.org/10.3390/ijms26041726>

Müller, C. E., Schumacher, B., Brattström, A., Abourashed, E. A., & Koetter, U. (2002). Interactions of valerian extracts and a fixed valerian-hop extract combination with adenosine receptors. *Life Sciences*, 71(16), 1939–1949. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(02\)01964-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(02)01964-1)

Muhetaer, H., Li, H., Wang, B., Cai, X., Zhang, Y., Li, Y., Li, C., & Wu, B. (2025). Exploring the effects and mechanisms of valerian volatile oil in treating insomnia using network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation-based approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 26, 1726. <https://doi.org/10.3390/ijms26041726>

Murti, V., et al. (2011). *Pharmacologyonline Newsletter*, 3, 641–646.

<https://pharmacologyonline.silae.it/files/newsletter/2011/vol3/059.murti.pdf>

Musolino, V., Marrelli, M., Perri, M. R., Palermo, M., Gliozzi, M., Mollace, V., & Conforti, F. (2022). *Centranthus ruber* (L.) DC. and *Tropaeolum majus* L.: Phytochemical profile, in vitro anti-denaturation effects and lipase inhibitory activity of two ornamental plants traditionally used as herbal remedies. *Molecules*, 28(1), 32. <https://doi.org/10.3390/molecules28010032>

National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. (2013, March 15). *Valerian*. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Valerian-HealthProfessional/>

Ngo, T. H., Uprety, A., Ojha, M., Kil, Y. S., Choi, H., Kim, S. Y., & Nam, J. W. (2022). Stability of valeriana-type iridoid glycosides from rhizomes of *Nardostachys jatamansi* and their protection against H₂O₂-induced oxidative stress in SH-SY5Y cells. *Phytochemistry*, 203, 113375. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113375>

Patočka, J., & Jakl, J. (2010). Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *Journal of Applied Biomedicine*, 8. <https://doi.org/10.2478/v10136-009-0002-z>

Popovic, L., & Rijkers, G. T. (2025). Phytochemicals: Principles and practice. *Biology*, 15(1), 18. <https://doi.org/10.3390/biology15010018>

Poyares, D. R., Guilleminault, C., Ohayon, M. M., & Tufik, S. (2002). Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26(3), 539–545. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(01\)00305-0](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(01)00305-0)

Prakofjewa, J., Anegg, M., Kalle, R., Simanova, A., Prüse, B., Pieroni, A., & Sõukand, R. (2022). Diverse in local, overlapping in official medical botany: Critical analysis of medicinal plant records from the historic regions of Livonia and Courland in Northeast

Europe, 1829–1895. *Plants*, 11(8), 1065. <https://doi.org/10.3390/plants11081065>

PubChem. (2025). Baldrinal (CID 159846). National Library of Medicine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Baldrinal>

Ramharter, J. and Mulzer, J. (2012), From Planning to Optimization: Total Synthesis of Valerenic Acid and Some Bioactive Derivatives. *Eur. J. Org. Chem.*, 2012: 2041-2053. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201101834>

Raj, K., Węglarz, Z., Przybył, J. L., et al. (2023). Chemical diversity of wild-growing and cultivated common valerian (*Valeriana officinalis* L. s.l.) originating from Poland. *Molecules*, 29(1), 112. <https://doi.org/10.3390/molecules29010112>

Ren, X., Yu, H., Yang, F., et al. (2022). Chemical constituent and bioactivity of *Valeriana officinalis* L. root essential oil. *Natural Product Research*, 361–373. <https://doi.org/10.1080/10412905.2022.2066211>

Rigillo, G., Blom, J. M. C., Cocchi, A., Martinucci, V., Favaro, F., Baini, G., Cappellucci, G., Tascadda, F., & Biagi, M. (2025). Medicinal plants for child mental health: Clinical insights, active compounds, and perspectives for rational use. *Children*, 12(9), 1142. <https://doi.org/10.3390/children12091142>

Salam, A., & Quave, C. L. (2018). Basic neglected research against AMR: What if plants provided a solution? In *AMR Control 2018: Overcoming global antimicrobial resistance* (p. 120). Global Health Dynamics.

Sánchez, M., González Burgos, E., Iglesias, I., & Gómez-Serranillos, M. P. (2021). Updating the biological interest of *Valeriana officinalis*. *Mediterranean Botany*, 42(e70280). <https://doi.org/10.5209/mbot.70280>

Sateia, M. J., Buysse, D. J., Krystal, A. D., Neubauer, D. N., & Heald, J. L. (2017).

Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 13(2), 307–349. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6470>

Shi, D.-Q., Liu, J.-J., Feng, Y.-M., Zhou, Y., Liao, C.-C., Liu, D., Li, R.-T., & Li, H.-M. (2023). Iridoids and sesquiterpenoids from *Valeriana officinalis* and their bioactivities. *Phytochemistry*, 205. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2022.113478>

Shinjyo, N., Waddell, G., & Green, J. (2020). Valerian root in treating sleep problems and associated disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 25, 2515690X20967323. <https://doi.org/10.1177/2515690X20967323>

Średnicka-Tober, D., Hallmann, E., Kopczyńska, K., Góralska-Walczak, R., Barański, M., Grycz, A., Seidler-Łożykowska, K., Rembiałkowska, E., & Kazimierczak, R. (2022). Profile of selected secondary metabolites and antioxidant activity of valerian and lovage grown in organic and low-input conventional system. *Metabolites*, 12(9), 835. <https://doi.org/10.3390/metabo12090835>

Valente, V., Machado, D., Jorge, S., Drake, C. L., & Marques, D. R. (2024). Does valerian work for insomnia? An umbrella review of the evidence. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 82, 6–28. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.01.008>

Vitale, S., Colanero, S., Placidi, M., Di Emidio, G., Tatone, C., Amicarelli, F., & D'Alessandro, A. M. (2022). Phytochemistry and biological activity of medicinal plants in wound healing: An overview of current research. *Molecules*, 27(11), 3566. <https://doi.org/10.3390/molecules27113566>

Yang, X., Guo, J. Y., Jiang, Y. N., Liu, M. M., Li, Q. Y., Li, J. Y., Wei, X. J., Wan, G. H., & Shi, J. L. (2021). *Valeriana jatamansi* Jones ex Roxb. against post-traumatic stress disorder: Network pharmacological analysis and in vivo evaluation. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 764548. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.764548>

Wang, S., Zeng, Y., Li, Y., He, L., Hu, Z., Huang, L., Gu, W., Yuan, C., & Hao, X. (2020). Chemical constituents from *Valeriana officinalis* L. var. *latifolia* Miq. and their chemotaxonomic significance. *Biochemical Systematics and Ecology*, 91, 104041. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104041>

Zasiekina, L., Griffin, A., Blakemore, S. J., Hlova, I., & Bignardi, G. (2025). Prevalence of war-related posttraumatic stress disorder in adolescents: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Psychotraumatology*, 16(1), 2497167. <https://doi.org/10.1080/20008066.2025.2497167>

Zhao, S., Ji, X., Li, J., Han, D., Yang, L., Huang, Y., Tan, R., Yan, Z., & Jiang, H. (2025). *Valeriana jatamansi*: An overview of phytochemistry, pharmacology, clinical prospects, and network analysis of drug targets. *The American Journal of Chinese Medicine*, 53(4), 1027–1063. <https://doi.org/10.1142/S0192415X25500399>

Ziani, A., Bekkouch, O., Ouahhoud, S., Baddaoui, S., Ben'Mbarek, S., Bekkouch, A., Khoulati, A., Jaouadi, B., Choi, J., Choi, M., Kim, H. J., Benabbes, R., Asehraou, A., Park, M. N., Kim, B., & Saalaoui, E. (2025). Phytochemistry, biological activities, molecular mechanisms, and toxicity of saffron (*Crocus sativus* L.): A comprehensive overview. *Antioxidants*, 14(12), 1433. <https://doi.org/10.3390/antiox14121433>

Zouraris, D., et al. (2025). EthnoHERBS: Harnessing traditional herbal knowledge for biodiversity conservation and innovative health solutions. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 29, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2025.03.035>

Grazie a mamma, custode di tutto.

Grazie a papà, protettore infinito.

Grazie Dodo, depositario della conoscenza.

Grazie Elena, analitica presenza.

Grazie a me.

Un *non* grazie a te nonna, per avermi fatto patire le pene dell'inferno.

La promessa l'ho mantenuta.