

## Isorhamnetin Protects Against Pentylenetetrazole Kindled Seizures by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR $\gamma$ ) in Mice

Jiqiang DUAN<sup>1</sup>, Jinan SHAO<sup>1</sup>, Long SUI<sup>2</sup> & Yan LIU<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, Weinan Central Hospital, Weinan, Shaanxi Province, 714000, China

<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, 521 Hospital Norinco Group, Xi'an, Shaanxi Province, 710065, China

<sup>3</sup> Department of Neurology, Weinan Central Hospital, Weinan, Shaanxi Province, 714000, China.

**SUMMARY.** Epilepsy is the most prevalent chronic neurological condition and affects 1-3% of people worldwide. The study aims to ascertain the anticonvulsant effect of isorhamnetin on (PTZ)-induced seizure and the role of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR $\gamma$ ) in seizure. Adult Swiss-albino mice were divided into 7 groups of 6 animals, and PTZ-kindling induced the seizure. The anticonvulsant effect of isorhamnetin was assessed by treating the mice with different concentrations of Iso injection. The development of seizures was observed, and the seizure score was calculated into 6 levels. The aggressive behaviours, such as the approach response test (ART), touch response test (TRT), and pick-up test (PUT), were calculated after 24 h of the final injection of PTZ. The levels of gamma-aminobutyric acid (GABA), oxidative markers, and inflammatory cytokines in hippocampi were determined by ELISA. The involvement of PPAR $\gamma$  was determined by treating mice with PPAR $\gamma$  antagonist. After the final injection of PTZ significantly developed, the seizure was significantly reduced by the isorhamnetin. The aggressive behaviour was significantly reduced in PTZ-kindled and isorhamnetin-treated mice. Isorhamnetin also augmented the GABA, GSH, and GPx levels and reduced the MDA level in seizure mice. Moreover, Isorhamnetin reversed the inflammatory cytokine level in seizure mice near the normal level. Moreover, the results confirm that the Isorhamnetin exerted anticonvulsant was PPAR $\gamma$  dependent. The current work shows that isorhamnetin can prevent PTZ-induced seizures in mice. Isorhamnetin showed effective anticonvulsant activity in PTZ-kindled mice by activating the PPAR $\gamma$ .

**RESUMEN.** La epilepsia es la afección neurológica crónica más prevalente y afecta al 1-3 % de las personas en todo el mundo. El estudio tiene como objetivo determinar el efecto anticonvulsivo de la isorhamnetina en las convulsiones inducidas por (PTZ) y el papel del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) en las convulsiones. Se dividieron ratones albinos suizos adultos en 7 grupos de 6 animales, y el encendido con PTZ indujo la convulsión. El efecto anticonvulsivo de la isorhamnetina se evaluó tratando a los ratones con diferentes concentraciones de Iso inyectable. Se observó el desarrollo de convulsiones y se calculó la puntuación de convulsiones en 6 niveles. Los comportamientos agresivos, como la prueba de respuesta de aproximación (ART), la prueba de respuesta táctil (TRT) y la prueba de recogida (PUT), se calcularon después de 24 h de la inyección final de PTZ. Los niveles de ácido gamma-aminobutírico (GABA), marcadores oxidativos y citocinas inflamatorias en hipocampo se determinaron mediante ELISA. La implicación de PPAR $\gamma$  se determinó tratando ratones con antagonista de PPAR $\gamma$ . Después de que se desarrollara significativamente la inyección final de PTZ, la isorhamnetina redujo significativamente la convulsión. El comportamiento agresivo se redujo significativamente en los ratones alimentados con PTZ y tratados con isorhamnetina. La isorhamnetina también aumentó los niveles de GABA, GSH y GPx y redujo el nivel de MDA en ratones con convulsiones. Además, la isorhamnetina revirtió el nivel de citoquinas inflamatorias en ratones con convulsiones cerca del nivel normal. Además, los resultados confirman que el anticonvulsivo que ejercía la isorhamnetina era dependiente de PPAR $\gamma$ . El trabajo actual muestra que la isorhamnetina puede prevenir las convulsiones inducidas por PTZ en ratones. La isorhamnetina mostró una actividad anticonvulsiva eficaz en ratones alimentados con PTZ al activar el PPAR $\gamma$ .

**KEY WORDS:** anticonvulsant, isorhamnetin, pentylenetetrazole, PPAR $\gamma$ , seizure.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: LiuYanzi866@outlook.com