

Гипергомоцистеинемия при болезни Паркинсона – новый вариант осложнений проводимой терапии или специфический биохимический маркер заболевания?

И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, О.С. Сологуб, В.И. Могильная, В.М. Шмелева, А.А. Сахаровская

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Гомоцистеин является аминокислотой с эксайтотоксическим эффектом в отношении нервной системы, и ее повышенный уровень представляет собой фактор риска развития сосудистых заболеваний мозга и деменции. С целью уточнения патогенетической роли гипергомоцистеинемии при болезни Паркинсона (БП) нами были обследованы 102 пациента и 50 человек контрольной группы, у которых проводился анализ двигательной и когнитивной сфер во взаимосвязи с уровнем общего гомоцистеина в плазме крови. Среди обследованных пациентов деменция была выявлена у 58 человек. Среднее значение гомоцистеинемии в этой группе достоверно отличалось от такового у пациентов с БП, не осложненной деменцией ($23,5 \pm 6,7$ мкмоль/л и $12,9 \pm 2,8$ мкмоль/л соответственно, $p < 0,05$). Многофакторный регрессионный анализ показал сильную положительную связь между уровнем гомоцистеина и продолжительностью заболевания ($r = 0,63$, $p < 0,001$), а также длительностью приема препаратов леводопы ($r = 0,71$, $p < 0,001$). Выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между гипергомоцистеинемией и показателями нейропсихологического тестирования – по шкалам MMSE ($r = -0,64$, $p < 0,001$), FAB ($r = -0,59$, $p < 0,001$) и тесту рисования часов ($r = -0,35$, $p < 0,001$). Вместе с тем не получено корреляционной связи между суточной дозой леводопы и содержанием гомоцистеина в плазме крови. Проведенное исследование показало, что гипергомоцистеинемия может вносить вклад в формирование когнитивных нарушений при БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, деменция, гомоцистеин.

В 1817 году Джеймс Паркинсон описал заболевание, которому в дальнейшем присвоили его имя. При этом он указывал, что чувства и интеллект у пациентов не страдают. Сложно себе представить, что Дж. Паркинсон был настолько ненаблюдательным и невнимательным клиницистом, чтобы не увидеть эти симптомы болезни. По-видимому, для такого заключения имелись другие причины. Во-первых, продолжительность жизни пациентов и, соответственно, болезни была не столь большой, как в настоящее время. Во-вторых, ряд лекарственных препаратов (холинолитики), которые стали широко применяться для лечения заболевания значительно позже, как оказалось, негативно влияют на когнитивные функции [1]. Имеются данные и о негативном влиянии на Н-холинорецепторы некоторых агонистов дофаминовых рецепторов [14]. В-третьих, патоморфологические и нейровизуализационные исследования показали закономерное вовлечение в нейродегенеративный процесс кортико-лимбических структур мозга на поздних стадиях заболевания.

В настоящее время трудно переоценить значение внедрения леводопы в терапию болезни Паркинсона (БП) для снижения инвалидности пациентов. Без лечения леводопой 60% больных через 10 лет становятся инвалидами, тогда как на фоне терапии процент таких больных составляет около 20%. Через 11–15 лет это соотношение становится 80% к 40% в пользу принимающих препараты леводопы.

Вместе с тем на фоне длительной леводопатерапии обозначился целый ряд проблем, которые по своему влиянию на качество жизни пациента и его повседневную активность могут порой выходить на первое место по сравнению даже с двигательными нарушениями. Они включают депрессию, когнитивные и психотические расстройства, нарушения сна и др. [1, 4, 5].

Механизмы формирования когнитивных расстройств и деменции при БП остаются не до конца ясными. Полагают, что комбинация патологии обмена альфа-синуклеина в пресинаптических терминалях, формирование в кортико-лимбических отделах мозга телец Леви и альцгеймеровские изменения могут лежать в основе нейродегенеративного процесса, приводящего к деменции [3, 6, 12]. Тесные взаимоотношения сосудистых и нейродегенеративных изменений мозга достаточно убедительно были продемонстрированы в последних патоморфологических и нейровизуализационных исследованиях при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Влияние сопутствующей сосудистой патологии при болезни Паркинсона также может иметь значение для прогрессирования нейродегенеративного процесса [6, 9, 16]. Поиск механизмов, объединяющих нейродегенеративный и сосудистый процессы, поможет открыть новые пути в терапии этих заболеваний.

В связи с вышесказанным особый интерес в последние годы вызывает аминокислота гомоцистеин, которая явля-

ется продуктом деметилирования метионина. Гомоцистеин обладает эксайтотоксичностью, и его повышенный уровень представляет фактор риска развития сосудистых заболеваний и деменции [2]. Избыточность гомоцистеина вызывает тоническую стимуляцию NMDA-глутаматных рецепторов головного мозга и приводит к запуску глутамат-кальциевого каскада: оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции, эксайтотоксичности и дефициту нейротрофических факторов [4]. Установлено, что повышенный уровень гомоцистеина положительно коррелирует со степенью кортикальной церебральной атрофии, выраженностью атрофических изменений в гиппокампе [8] и количеством гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга [9, 18]. Исследования продемонстрировали снижение показателей нейропсихологических шкал, оценивающих уровень когнитивных функций у пожилых людей без деменции, по мере увеличения уровня гомоцистеина в плазме крови [17].

Гипергомоцистеинемия нередко обнаруживается и у пациентов с БП [15, 16]. При этом есть данные, что терапия препаратами леводопы приводит к дальнейшему повышению уровня гомоцистеина за счет метилирования леводопы и дофамина через фермент катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ), который катализирует процесс превращения S-аденозилметионина в S-аденозилгомоцистеин [16]. В экспериментальных исследованиях установлено токсическое влияние гомоцистеина не только на нейроны, но и на эндотелий сосудов головного мозга, что существенно повышает риск развития церебральных перфузионных расстройств [17].

Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют четкие представления о патогенетическом значении гипергомоцистеинемии для прогрессирования двигательных и когнитивных нарушений при БП. Ряд данных о влиянии повышенного уровня гомоцистеина на когнитивные и эмоциональные расстройства носят противоречивый характер, связанный с методологическими ошибками в проведенных исследованиях (отсутствие учета стадии заболевания, длительности приема препаратов леводопы, их дозы, степени выраженности когнитивных нарушений, а также отсутствие комплексного подхода к оценке состояния когнитивных функций у обследованных больных) [15, 16]. Весьма немаловажным является изучение влияния на уровень гомоцистеина целого ряда этнических, генетических факторов, особенностей питания и т.д. В России такие исследования до сих пор не проводились.

Характеристика больных и методов исследования

В исследование вошли 102 человека, соответствующие диагнозу БП по стандартным критериям Британского банка мозга. Не включались пациенты с острой или хронической почечной и печеночной недостаточностью. Контрольная группа состояла из 50 человек, не имевших признаков нейродегенеративного заболевания, выраженного сосудистого поражения мозга, психических расстройств и эндокринной патологии, достоверно не отличавшихся по полу и возрасту от включенных в основную группу пациентов.

Состояние больных оценивалось по следующим шкалам:

– двигательные нарушения – по шкале Хен–Яра и унифицированной рейтинговой шкале оценки БП (UPDRS);

– когнитивные нарушения – по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE), батарее лобной дисфункции (FAB), тесту рисования часов. Синдромальная диагностика деменции проводилась в соответствии с критериями МКБ-10.

Уровень общего гомоцистеина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Согласно нашим данным, полученным в контрольной группе, нормальными показателями уровня гомоцистеина были следующие значения: в возрасте 30–59 лет у мужчин – 6,3–11,2 ммоль/л, у женщин – 4,5–7,9 ммоль/л; в возрасте старше 60 лет у мужчин и у женщин – 5,8–13,5 ммоль/л. Более полная информация об обследованных пациентах представлена в табл. 1.

таблица 1: Клинико-демографические и биохимические показатели обследованных лиц

	БП без деменции (n=44)	БП с деменцией (n=58)	Контрольная группа (n=50)
Возраст (годы)	65,3±10,8 (47–79)	71,4±4,9 (60–79)	–
Длительность болезни (годы)	2,5±1,3	7,8±3,7	–
Стадия по Хен–Яру	2,4±0,5	2,9±0,8	–
Количество больных, получающих леводопу	27 (61,3%)	58 (100%)	–
Доза леводопы (мг/сут)	257,2±267,1	644,7±267,9	–
Двигательные нарушения по шкале UPDRS, часть III (баллы)	26,8±5,7	41,9±8,3*	–
Психические нарушения: – по шкале MMSE (баллы) – по шкале FAB (баллы) – по тесту рисования часов (баллы)	29,1±0,9 16,8±1,3 9,1±1,6	23,4±3,5* 11,8±3,1* 5,9±2,5*	29,2±0,8 16,9±1,2 9,2±1,3
Уровень гомоцистеина (мкмоль/л)	12,9±3,3	23,5±12,7*	10,2±3,1

* p < 0,05.

Для исключения сосудистых, опухолевых и других поражений головного мозга больным выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) на установке Magnetom Vision фирмы Siemens с напряженностью магнитного поля 1,5 Т в режимах T1 и T2.

Статистический анализ полученных данных проводился в программе Statistica (версия 6,0) с использованием непараметрических критериев (критерий Манна–Уитни, критерий согласия χ^2). С целью изучения влияния различных факторов на исследуемую величину (между рядом клинических, нейропсихологических, лабораторных и демографических показателей пациентов) применяли методы множественного регрессионного и дисперсионного анализа.

таблица 2: Клинические показатели обследованных больных при разном уровне гомоцистеина в плазме крови

	Уровень гомоцистеина <13,5 мкмоль/л (n=30)	Уровень гомоцистеина 13,5–20,0 мкмоль/л (n=48)	Уровень гомоцистеина >20,0 мкмоль/л (n=24)
Возраст (годы)	63,4±10,7 (47–76)	72,6±3,6 (67–79)	71,8±5,7 (62–79)
Длительность болезни (годы)	3,0±2,6	5,9±3,4	9,4±4,1*
Стадия по Хен–Яру	2,2±0,6	2,6±0,6	3,2±0,9*
Количество больных, получающих леводопу	18	48	24
Доза леводопы (мг/сут)	330,0±324,9	562,5±243,	775,0±247,6
Двигательные нарушения по шкале UPDRS, часть III (баллы)	21,3±4,5	36,8±3,7	58,4±6,3*
Шкала MMSE (баллы)	27,6±3,8	27,2±2,0	22,5±3,9*
Шкала FAB (баллы)	15,3±3,6	14,6±2,2	11,4±3,3*
Тест рисования часов (баллы)	7,9±3,1	7,5±1,8	6,1±2,6*
Число больных с деменцией	6	28*	24*

* p < 0,05 (достоверность различий по сравнению с группой больных с нормальным уровнем гомоцистеина).

Результаты

Взаимосвязь уровня гомоцистеина и ряда ключевых клинических показателей в обследованной группе больных представлена в табл. 2.

Повышенный уровень гомоцистеина выявлен у 69 пациентов с БП, в т. ч. среди больных без деменции – у 15 человек и при наличии деменции – у 54. Средние значения гомоцистеинемии у пациентов, получавших препараты леводопы, и у тех, кто ее не получал, достоверно различались (соответственно 19,1±11,5 мкмоль/л и 11,8±3,7 мкмоль/л, p=0,00001). Ни у одного пациента, не принимавшего леводопу, на ранних стадиях болезни не было выявлено гипергомоцистеинемии: уровень гомоцистеина в этих случаях варьировал от 6,4 мкмоль/л до 10,1 мкмоль/л. Полученные данные указывают на большую вероятность приобретенного характера данного дисметаболического расстройства, чем на его причинную роль в развитии самой БП.

В нашем исследовании среди больных на поздних стадиях заболевания не было тех, кто бы не принимал препараты леводопы. Определить в этой группе уровень гомоцистеина как функцию "естественного течения" болезни, т. е. при отмене леводопы, не представлялось возможным в силу высокого риска развития акинетического криза или тяжелой декомпенсации состояния. Отметим, что у некоторых больных, принимавших препараты леводопы, уровень гомоцистеина был в пределах возрастной нормы. Не получено также корреляционной связи между суточной дозой леводопы и содержанием гомоцистеина в плазме крови, что по-видимому, отражает нелинейный и недозозависимый эффект препаратов на поздних стадиях болезни.

Среди обследованных пациентов деменция была выявлена у 58 человек. Средний показатель гомоцистеинемии в этой группе достоверно отличался от полученного уровня гомоцистеина у больных БП без деменции (соответственно 23,5±6,7 мкмоль/л и 12,9±2,8 мкмоль/л, p<0,05). Самый высокий уровень гомоцистеина (55,9 мкмоль/л) был выявлен у пациента с длительностью болезни около 16 лет; суточная доза леводопы у него составляла 500 мг. У пациента отмечались частые зрительные галлюцинации, умеренно выраженная деменция (сумма баллов по шкалам: MMSE – 17 баллов, FAB – 7 баллов, тест рисования часов – 3 балла). Следует заметить, что у него наблюдалось отчетливое улучшение когнитивных функций и регресс психотических симптомов на фоне дополнительного назначения к проводимой терапии ингибитора холинэстеразы и витаминов группы В.

Нами проанализирована взаимосвязь между продолжительностью болезни, длительностью приема препаратов леводопы и уровнем гомоцистеина. Обращает на себя внимание, что у пациентов со стажем болезни более 10 лет гипергомоцистеинемия встречалась в 100% случаев (рис. 1). Установлено также, что уровень гомоцистеина в плазме крови прямо пропорционален стадии заболевания по шкале Хен–Яра (рис. 2).

Многофакторный регрессионный анализ показал сильную положительную связь между продолжительностью заболевания, длительностью приема препаратов леводопы и

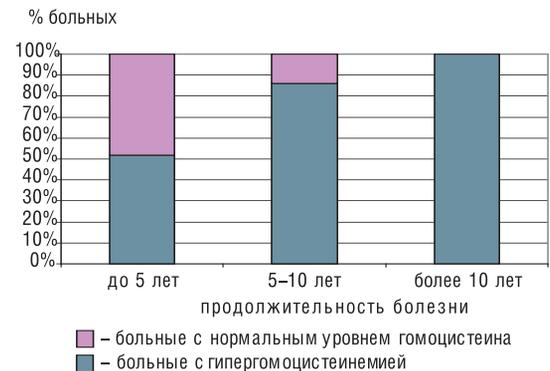


рис. 1: Соотношение больных с различным уровнем гомоцистеина в плазме крови в зависимости от продолжительности болезни

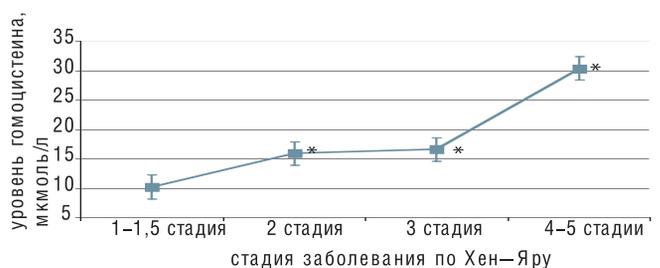


рис. 2: Уровень гомоцистеина на разных стадиях болезни Паркинсона
*p<0,001 (по сравнению с ранней стадией болезни)

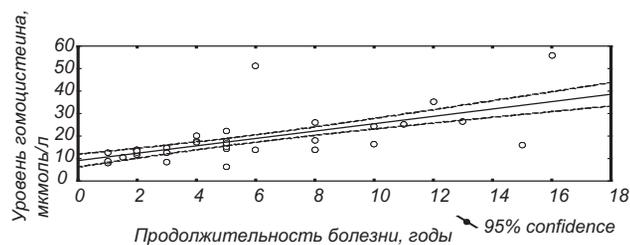


рис. 3: Корреляционная связь между продолжительностью заболевания и уровнем гомоцистеина в плазме крови

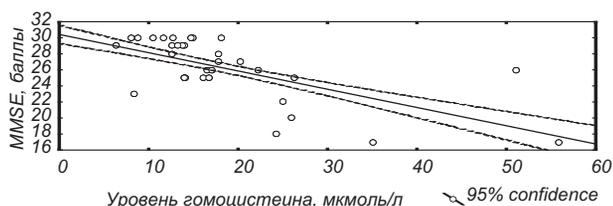


рис. 4: Корреляционная связь между уровнем гомоцистеина в плазме крови и показателями нейропсихологического тестирования по шкале MMSE

уровнем гомоцистеинемии ($r=0,63$, $p<0,001$) (рис. 3). Одновременно с этим выявлена сильная отрицательная корреляционная связь между гипергомоцистеинемией и показателями нейропсихологического тестирования: по шкале MMSE – $r=-0,64$, $p<0,001$ (рис. 4), по шкале FAB – $r=-0,59$, $p<0,001$, по тесту рисования часов – $r=-0,35$, $p<0,001$.

Обсуждение

Полученные нами результаты ставят вопрос о своевременной коррекции гипергомоцистеинемии у пациентов на развернутых стадиях БП с целью замедления прогрессирования болезни. Вместе с тем в литературе высказывается мнение, что терапия фолиевой кислотой, витаминами B6 и B12, снижая уровень гомоцистеина, не может обеспечить значимое восстановление когнитивных функций при развернутых стадиях деменции [13]. Это можно объяснить тем, что основная часть нейронов уже подверглась дегенерации и их функции утрачены. Кроме того, безусловно, существуют и другие механизмы развития нейродегенеративного процесса и формирования когнитивного дефекта при БП. Тем не менее, с учетом имеющихся данных о связи гипергомоцистеинемии и риска сосудистой и дегенеративной патологии мозга, мы полагаем, что снижение повышенного уровня гомоцистеина является патогенетически обоснованным и необходимым компонентом терапии БП.

Показано повышение эффективности терапии БП ингибиторами холинэстеразы в комбинации с фолиевой кислотой, что сопровождается положительной динамикой биохимических показателей крови. Так, процент "респондеров" в группе больных, получавших вместе с ингибитором холинэстеразы фолиевую кислоту, составил 70%, в то время как в группе, получавшей плацебо – 39% [7]. По всей видимости, диагностика гипергомоцистеинемии должна проводиться на самых ранних сроках с последующей своевременной коррекцией этого патогенетически значимого биохимического нарушения. Одним из направлений такой коррекции и профилактики может стать использование ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) –

энтакапона и толкапона – уже с момента назначения препаратов леводопы. Известно, что на поздних стадиях БП дополнительным источником повышенного уровня гомоцистеина становятся глиальные клетки (астроциты), что определяет необходимость использовать ингибитор КОМТ с центральным механизмом действия, хорошо проникающий через гематоэнцефалический барьер, например, толкапон [11]. При недостаточном контроле над уровнем гомоцистеина терапия должна дополняться препаратами фолиевой кислоты и витаминов группы B.

Концентрация гомоцистеина в ликворе хорошо коррелирует с уровнем данной аминокислоты в крови. При этом в крови концентрация гомоцистеина в 50–200 выше, чем в ликворе. Повышенный уровень гомоцистеина рассматривается в настоящее время как фактор, запускающий процессы нейродегенерации и сосудистого повреждения мозга. В исследовании C.Wright с соавт. было показано, что повышение уровня гомоцистеина с 8,9 мкмоль/л до 11,9 мкмоль/л сопровождается 3-кратным увеличением количества гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга [18]. Механизм нейротоксического эффекта при гипергомоцистеинемии реализуется через NMDA-подтип глутаматных рецепторов (эксайтотоксичность), оксидантный стресс и нарушение функции митохондрий. Возможно, комбинация антагонистов NMDA-рецепторов (мемантин) и метаболитных глутаматных рецепторов позволит более эффективно нейтрализовать патологические эффекты гомоцистеина, и такие экспериментальные исследования уже имеются [19].

Как уже указывалось, снижение уровня гомоцистеина у пожилых здоровых лиц в двойном слепом рандомизированном 2-летнем исследовании не привело к улучшению когнитивных функций по сравнению с группой плацебо [13]. Вместе с тем до сих пор нет ясности, является ли достаточным срок 2 года для оценки положительного эффекта снижения уровня гомоцистеина. Более того, в упомянутом исследовании не изучалось влияние витаминотерапии на риск развития деменции, а исходные показатели когнитивных функций по нейропсихологическим тестам были высокими. Возможно, этим объясняется получение отрицательного результата в работе J. MacMahon [13]. В другом 3-летнем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, связанном с изучением влияния длительного приема фолиевой кислоты на когнитивные функции у пожилых людей с умеренными когнитивными нарушениями, было показано достоверное улучшение показателей памяти, скорости сенсомоторных реакций и темпа мыслительных процессов на фоне проводимой терапии: в результате лечения уровень гомоцистеина снизился на 26% по сравнению с исходным [10]. Эти и другие последние исследования подтверждают положение том, что эффект гипергомоцистеинемии реализуется спустя годы. И, наоборот, для того чтобы добиться восстановления и стабилизации когнитивных функций вследствие гипергомоцистеинемии, необходим длительный прием большими соответствующих препаратов – корректоров метионинового цикла.

Таким образом, гипергомоцистеинемия как метаболическое осложнение БП является на сегодняшний день важнейшей клинической проблемой, решение которой требует дальнейших исследований, основанных на хорошей доказательной базе.

Список литературы

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс-информ, 1999.
2. Зорилова И.В., Сулина З.А., Иллариошкин С.Н. и др. Мутация P1173L в гене метионин-синтазы (MTR) как причина гипергомоцистеинемии при ишемическом инсульте молодого возраста. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 4: 33–35.
3. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. М.: Янус-К, 2003.
4. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош, 2006.
5. Экстрапирамидные расстройства (ред. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С.). М.: МЕДпресс-информ, 2002.
6. Burn D.J. Parkinson's disease dementia: what's in a Lewy body? J. Neural Transm. 2006; 70 (Suppl.): 361–365.
7. Connelly P.J., Prentice N.P., Cousland G. et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2007; 23: 1262–1263.
8. den Heijer T., Vermeer S.E., Clarke R. et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. Brain 2003; 126: 170–175.
9. Dufouil C., Alperovitch A., Ducros V. et al. Homocysteine, white matter hyperintensities, and cognition in healthy elderly people. Ann. Neurol. 2003; 53: 214–235.
10. Durga J., van Boxtel M.P., Schouten E.G. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. Lancet 2007; 369: 208–224.
11. Huang G., Dragan M., Freeman D. et al. Activation of catechol-O-methyltransferase in astrocytes stimulates homocysteine synthesis and export to neurons. Glia 2005; 51: 47–55.
12. Jellinger K.A. The morphological basis of mental dysfunction in Parkinson's disease. J. Neurol. Sci. 2006; 248: 167–172.
13. McMahon J.A., Green T.J., Skeaff C.M. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 2764–2772.
14. Oishi N., Hashikawa K., Yoshida H. Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in Parkinson's disease with (123) I-5IA SPECT. J. Neurol. Sci. 2007; 256: 52–60.
15. O'Suilleabhain P.E., Sung V., Hernandez C. et al. Elevated plasma homocysteine level in patients with Parkinson disease: motor, affective, and cognitive associations. Arch. Neurol. 2004; 61: 865–868.
16. Rogers J.D., Sanchez-Saffon A., Froh A.B. et al. Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease. Arch. Neurol. 2003; 60: 59–64.
17. Sachdev P. Homocysteine, cerebrovascular disease and brain atrophy. J. Neurol. Sci. 2004; 226: 25–29.
18. Wright C.B., Paik M.C., Brown T.R. et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study. Stroke 2005; 36: 1207–1211.
19. Zieminska E., Lazarewicz J.W. Excitotoxic neuronal injury in chronic homocysteine neurotoxicity studied in vitro: the role of NMDA and group I metabotropic glutamate receptors. Acta Neurobiol. Exp. (Wars.) 2006; 66: 301–309.

Hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease – new variant of complications of ongoing therapy or specific biochemical marker of the disease?

I.V. Litvinenko, M.M. Odinak, O.S. Sologub, V.I. Mogilnaya, V.M. Schmeleva, A.A. Saharovskaya

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg

Key words: Parkinson's disease, dementia, homocysteine.

Homocysteine is an amino acid with excitotoxic effect on the nervous system, and its elevated level is an independent risk factor for cerebrovascular disease and dementia. In order to evaluate pathogenic role of hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease (PD) we examined 102 patients and 50 control subjects by analyzing motor and cognitive functions in their relationships with the total plasma level of homocysteine. Among the examined patients, dementia was diagnosed in 58 persons. Mean homocysteine level in the demented PD patients significantly differed from that in PD patients without dementia ($23.5 \pm 6.7 \mu\text{mol/l}$ vs. $12.9 \pm 2.8 \mu\text{mol/l}$, respectively, $p < 0.05$). Multivariate

regression analysis showed strong positive correlation between homocysteine level and duration of the disease ($r = 0.63$, $p < 0.001$) and of levodopa therapy ($r = 0.71$, $p < 0.001$). We found strong inverse correlation between hyperhomocysteinemia and neuropsychological scores by MMSE ($r = -0.64$, $p < 0.001$), FAB ($r = -0.59$, $p < 0.001$) and clock drawing test ($r = -0.35$, $p < 0.001$). At the same time, no correlation was found between daily L-dopa dose and plasma homocysteine level. Our study showed that hyperhomocysteinemia may contribute to the formation of cognitive decline in PD.