

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TEHNOLOOGIATEADUSKOND
ÖKOLOOGIA JA MAATEADUSTE INSTITUUT
ZOOLOOGIA OSAKOND
TERIOLOOGIA ÕPPETOOL

Jekaterina Ovtsinnikova

ALVEOKOKI (*ECHINOCOCCUS MULTILOCULARIS*) GLOBAALNE LEVIK JA
GENEETILINE MITMEKESISUS
GLOBAL DISTRIBUTION AND GENETIC DIVERSITY OF *ECHINOCOCCUS*
MULTILOCULARIS

Bakalaureusetöö

Juhendaja: Urmas Saarma

Tartu 2020

Infoleht

Echinococcus multilocularis ehk alveokokk on paeluss, kes põhjustab inimestel alveolaarset ehhinokokoosi (AE). See on ohtlik zoonoos, mis põhjustab inimeste, suurt suremust. Paeluss on põhjapoolkeral laialt levinud. Haiguse levikut toetab eluslooduses lõpp-peremeest ja vaheperemeest olemasolu. Selle uuringu eesmärk oli hinnata meie praeguseid teadmisi *Echinococcus multilocularis* levikut ja globaalset geneetilist mitmekesisust. Parasiitide liikide ja genotüüpide nakatamise eristamiseks kasutatakse molekulaarset analüüsi, et paremini mõista parasiitide elutsüklit. Erinevad uuringud on näidanud, et alveokoki tüvede hulgas võib esineda erinevusi geenijärjestuses.

Leiti neli erinevat genotüüpi: Aasia, Euroopa, Põhja-Ameerika ja Mongoolia. Fülogeneetiline puu näitas, et Euroopa tüvel on sugulus Aasia tüvega. Lisaks sellele Euroopa genotüübil on keskmine geneetiline mitmekesisus vaid Aasia genotüübil mitmekesisus on suur. Kõige huvitavam tähelepanek on see, et Põhja-Ameerika genotüübil on inimeste suhtes väike nakatamisvõime, kuid Aasia genotüübil nakatamisvõime on kõrge.

Abstract

Alveolar echinococcosis is a serious parasitic zoonosis caused by *Echinococcus multilocularis* and one of the most lethal infections in humans worldwide. This tapeworm is widely distributed in the northern hemisphere. The transmission of the disease is sustained in wildlife by the predator-prey relationship between the fox and small mammals. The aim of this study was to assess our current knowledge of biogeographic distribution, prevalence, and global genetic structure of *Echinococcus multilocularis*. Molecular analysis is used to help differentiate infecting parasite species and genotypes, with the goal of better understanding parasite life cycles. Different studies have shown that differences in gene sequence may exist among strains of *E. multilocularis*. There were found four different genotypes: Asian, European, North – American, and Mongolian. Cladistic phylogenetic tree indicated the European strain has a sister relationship with the Asian strain. In addition to this, the European strain has medium genetic diversity, and the Asian strain have the highest diversity. The most interesting observation is that North American genotype has a low infectivity to humans while Asian genotype has high infectivity.

Sisukord

Sissejuhatus	4
1. Alveokoki morfoloogia.....	5
2. Elutsükel	7
2.1. Ravi.....	8
3. Levik.....	9
3.1. <i>Echinococcus multilocularis</i> ja alveolaarne ehhinokokoos Euroopas.....	10
3.1.1. Põhja-Euroopa (Taani, Island, Eesti, Läti, Leedu, Norra, Rootsi, Soome)	11
3.1.2. Lääne-Euroopa (Austria, Belgia, Saksamaa, Luksemburg, Holland, Prantsusmaa, Šveits)	13
3.1.3. Ida-Euroopa (Valgevene, Bulgaria, Ungari, Moldova, Poola, Rumeenia, Ukraina, Tsehhi, Slovakkia).....	14
3.1.4. Lõuna-Euroopa (Albaania, Bosnia- ja Hertsegoviina, Kreeka, Itaalia, Malta, Makedoonia, Serbia, Sloveenia, Horvaatia).....	15
3.1.5. Euroopa riigid, kus <i>Echinococcus multilocularis</i> ja alveolaarne ehhinokokoos ei ole registreerinud.....	15
3.2. <i>Echinococcus multilocularis</i> ja alveolaarne ehhinokokoos Aasias	16
3.2.1. Lähis-Ida.....	16
3.2.2. Hiina	17
3.2.3. Jaapan	18
3.2.4. Venemaa	18
3.3. <i>Echinococcus multilocularis</i> ja alveolaarne ehhinokokoos Põhja-Ameerikas.....	19
3.3.1. USA	19
3.3.2. Kanada.....	20
4. Alveokoki genotüüpide levik maailmas	21
4.1. Aasia genotüüp	23
4.2. Euroopa genotüüp.....	24
4.3. Põhja-Ameerika genotüüp.....	25
4.4. Mongoolia genotüüp	26
Kokkuvõte	27
Summary	28
Kasutatud kirjandus	29

Sissejuhatus

Echinococcus multilocularis ehk alveokokk on paeluss, kes põhjustab inimestel alveolaarset ehhinokokoosi (AE). See on ohtlik zoonoos, mis põhjustab tõsiseid elundite kahjustusi ning vaheperemeeste, sh. inimeste, suurt suremust (Zhang et al., 2008). AE on levinud põhjapoolkeral (Davidson et al., 2016). Alveokokk vajab oma elutsükli lõpuleviimiseks kahte peremeest: lõpp-peremeest, kelleks on enamasti rebased ja vaheperemeest, kelleks on peamiselt närilised. Kodukoerad mängivad olulist rolli selle haiguse levimisel inimestele. Inimesed nakatuvad vaheperemeestena parasiitide munade juhusliku neelamise kaudu ja on enamasti epidemioloogilises mõttes tupiktee, mistõttu parasiidi elutsükkel peale inimese nakatamist ei jätku (Eckert et al., 2001).

Alveokoki leviku ja geneetilise mitmekesisuse mõistmine on ülimalt oluline, kuna selle erinevad tüved (genotüübid) võivad oma arengu, patogeensuse ja zoonootilise potentsiaali osas varieeruda (Spotin et al., 2018). Keskkonna muutumise korral võimaldavad variatsioonid geenides tagada teatud genotüüpide parema kohasuse uutes oludes. Kõrgem organismirühma geneetiline mitmekesisus tagab organismidele parema kohasuse ning võime adapteeruda muutuvate keskkonnatingimustega. Madala geneetilise mitmekesisusega liikidel või populatsioonidel on suurem risk välja surra (Heinaru, 2012). Teave erinevate genotüüpide leviku kohta on vajalik, et hinnata erinevate genotüüpide olemasolu eri maailma piirkondades ning nende erinevusi nakatamisvõimes ja ohtlikkuses nii loomadele kui inimestele. Seega aitavad teadmised eri genotüüpide levikust kaasa AE paremale mõistmisele ja tõhusate tervisstrateegiate väljatöötamisele.

Käesoleva bakalaureusetöö eesmärk on anda ülevaade alveokoki geograafilise levikust ja geneetilise mitmekesisusest üle maailma. Selles töös tehti põhjalik ülevaade eelretsenseeritud kirjandusest. Uuringud hõlmasid analüüsitud inimeste/loomade arvu, positiivsete juhtude arvu, diagnostilise metoodika üksikasju, eriti seda, kas viidi läbi molekulaarne analüüs, ja üksikasju geograafilise asukoha kohta. Viimase kahe aastakümne jooksul on pühendatud arvukalt uuringuid ehhinokokiliikide epidemioloogiale ja levikule kogu maailmas, mis on viinud endeemiliste alade piiride selgemamääratlemiseni ning ka üha enam uuringuid on keskendunud alveokoki geneetilise mitmekesisuse tundmaõppimisele.

1. Alveokoki morfoloogia

Alveokokk-paeluss ehk alveokokk (*Echinococcus multilocularis*) on väike paeluss neljanapaliste (Cyclophyllidea) seltsist ja kuulub sugukonda Taeniidae (Knapp et al., 2015).

Alveokokil, nagu enamikul paelussidest on keha lame ja paelakujuline ning selle pikkus jääb reeglina vahemikku 1,2-4,5 mm. Keha koosneb üksikutest lülidest ehk proglotiididest, mis moodustavad stroobila, paelussi kõige pikema osa. Lülide arv kehas võib paelussidel liigiti olla erinev – alatest kolmest kuni mitme tuhandeni. Alveokokil järgneb lühikesele päisele ja kaelale vaid kolm proglotiidi (Joonis 1). Lülid on pealt kaetud tegumendiga ehk katendiga. Erinevalt imiussidest on paelusside, sh. alveokoki tegumendi pind hatuline, mis suurendab mitmekordselt keha pindala. Läbi tegumendi toimub toitainete passiivne difusioon ja aktiivne pinotsütoos. Keha eesotsas on eriline lüli – päis ehk skooleks, millel on peremehe külge kinnitumiseks iminapad või imilohud ja sageli ka kidad. Päise järel on kitsas kaela osa, mille tagaosas toimub uute lülide moodustumine. Kaela taga paiknevad nooremad ja lühemad lülid. Lõige vanemad ja piklikud lülid on parasiidi tagaosas. Noortel lülidel ei ole veel sigimisorganeid, seejärel tulevad vähearenenud isassuguelunditega lülid. Keskmised lülid on nn. hermafrodiitsed lülid, kus on nii isas- kui ka emassuguelundid. Stroobila lõpus on küpsed munadega lülid, kus enamik isas- ja emassuguelundeid on taandarenenud. Viimased munadega täidetud lülid eralduvad stroobilast ja satuvad väljaheidetega väliskeskkonda.

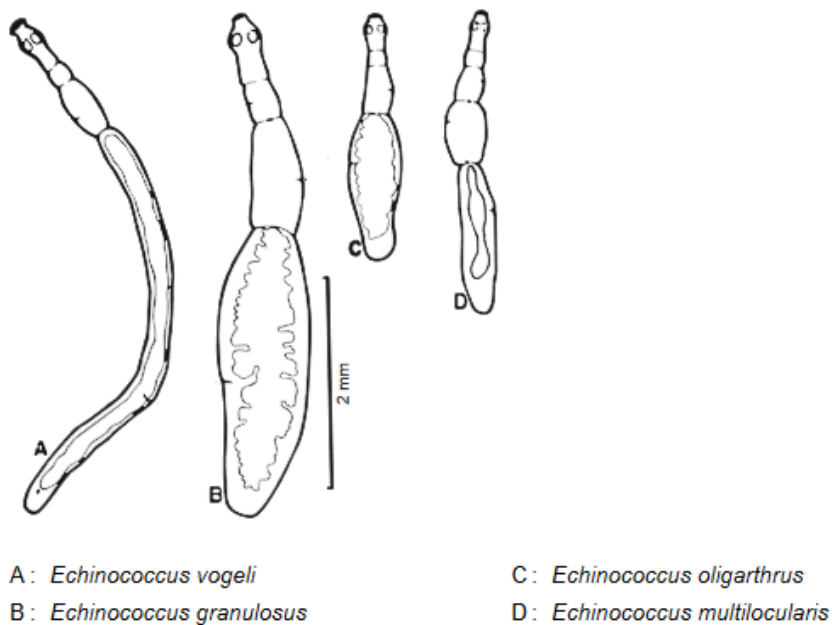
Närvisüsteem on nõrgalt arenenud. Meeleelundid paelussidel puuduvad, nagu ka seede- ja hingamisorganid. Peremeesorganismi poolt lagundatud toidained imenduvad parasiidisse läbi keha pinna. Erituselundkond on protonefriidset tüüpi.

Enamiku paelusside suguelundkond on hermafrodiitne ehk mõlemasuguline. Igas lülis on nii isas- kui ka emassuguelundid. Isassuguelundkond koosneb paljudest ümaratest raigadest ja nendest väljuvatest raiajuhadest, mis suubuvad seemnejuhasse ja viimane avaneb sugutuspauuna sugukloaaki. Osadel paelussidel on seemnejuha sirge toru, teistel on ta tugevasti looklev. Seemnejuha lõpposa on moondunud tsirruseks ehk sugutiks. Enne tsirrust on seemnejuha moodustanud 1 või 2 laiendit – seemnepõiekesed. Nii tsirrus kui ka sisemine seemnepõieke on ümbritsetud lihaselise paunaga, mida nimetatakse sugutipaunaks.

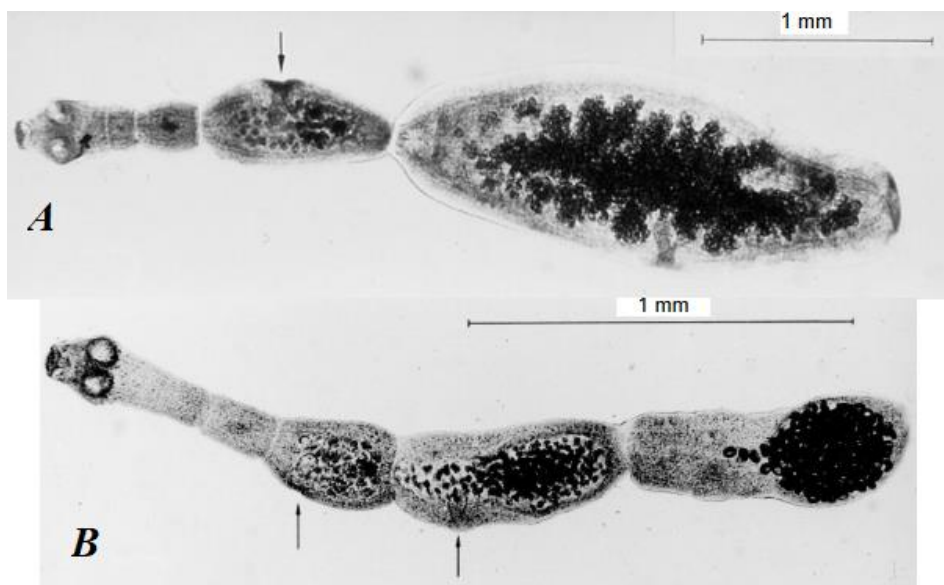
Emassuguelundkond koosneb kahesagaralisest munasarjast, munajuhast, ootüübist, tupest (suubub sugukloaaki), emakast, rebusarjadest, rebujuhadest ja koorenäärrest (Mehlise kehake). Pärast munarakkude viljastumist hakkab isassuguelundkond järk-järgult degenereeruma ning algab intensiivne emaka arenemine. Emassuguelundid algavad tavaliselt kahesagaralise munasarjaga lüli

tagaotsas. Munasarjast algab lühike munajuha, mis laieneb ootüübiks. Seejärel moodustab munajuha seemnehoidla, läheb üle tupeks. Tupp avaneb sugukloaaki emassuguavaga. Ootüüpi avanevad rebujuha rebusarjadest ja koorenäärme ehk Mehlise kehakese juha.

Munasarjas valminud ja seemnehoidlas viljastatud rakud saavad ootüübis endale ümber rebu ja kattuvad koorega. Ootüübiga on lühikese juha kaudu ühenduses emakas, kuhu kogunevad küpsed munad (Eckert et al. 2001; Nõmmisto 1984; Zenkevits et al. 1981).



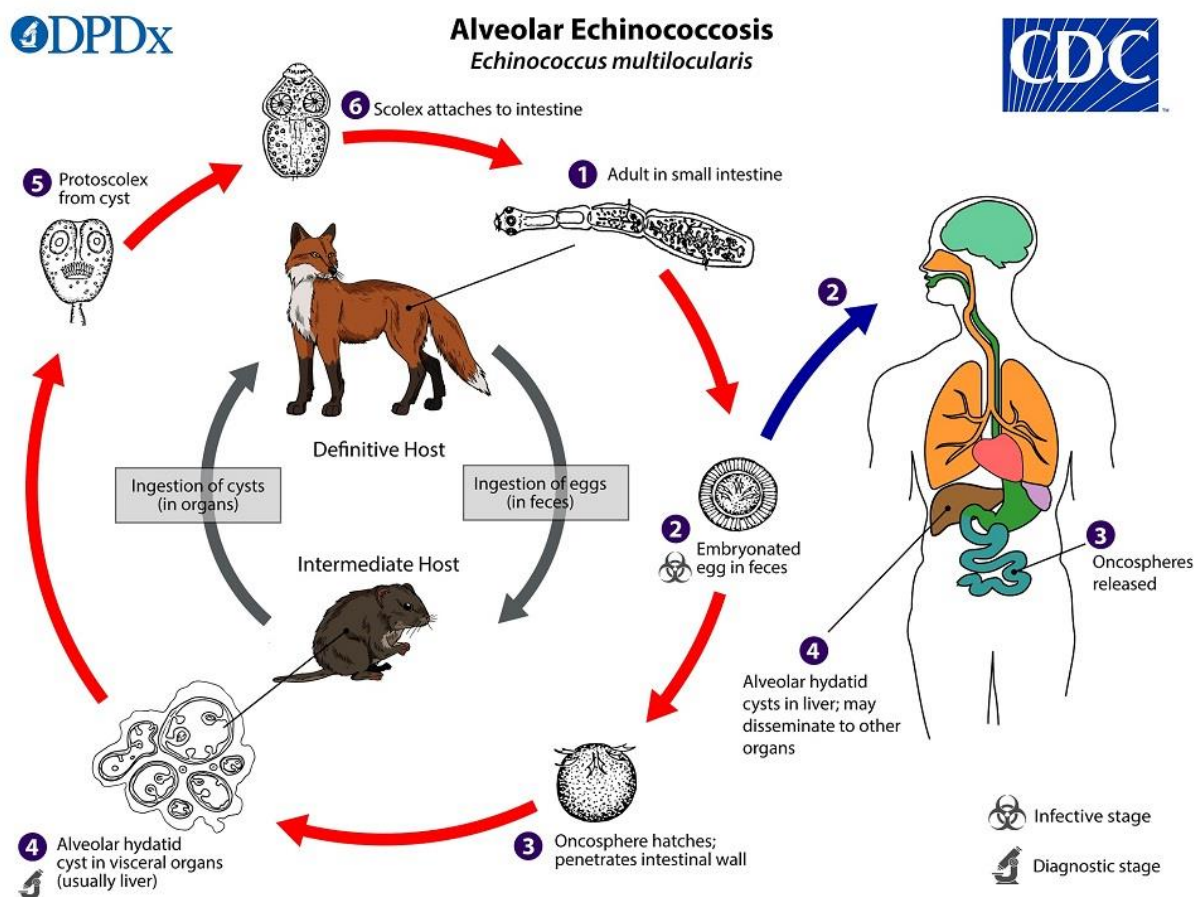
Joonis 1. Morfoloogilised erinevused nelja ehhinokokiliigi vahel. Joonis pärineb artiklist Knapp et al. (2015)



Joonis 2. Morfoloogiline võrdlus. A. *Echinococcus granulosus*. B. *Echinococcus multilocularis*. Joonis pärineb artiklist Eckert et al. (2001)

2. Elutsükkel

Täiskasvanud alveokokk elab lõpp-peremehe (rebased, koerad, kassid, koitid, hundid, jt.) peensooles. Juba peremehe organismis areneb munas kuuekidaline ümmargune vastne – onkosfäär. Parasiit vabastab mune, mis väljuvad peremehe fekaalides. Kui need satuvad sobiva vaheperemehe (väikesed närilised) organismi, siis vabastavad munad peensooles onkosfääri. Onkosfäär tungib läbi soole seina ja võib rännata vereringesüsteemi kaudu mitmesugustesse organitesse, eelkõige maksa, kus kujuneb üks või mitu tihedat sõlmekest. Rändel kujuneb onkosfäärist mitmekambriline („multilokulaarne”) õhukese seinaga hüdatiidne tsüst / vastne. Parasiidi elutsükkel jõuab lõpule, kui lõpp-peremees toitub nakatunud vaheperemehest. Vastsed kinnituvad lõpp-peremehe peensoole seinale ja arenevad täiskasvanud ussiks. Soolestikus põis laguneb, päis kinnitub ja areneb täiskasvanute staadiumiteks 32–80 päevaga (McManus et al., 2012).



Joonis 3. Alveokoki (*Echinococcus multilocularis*) elutsükkel. Joonis pärineb Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kodulehelt https://www.cdc.gov/dpdx/echinococcosis/modules/Echinococcus_multi_LifeCycle_lg.jpg (viimati külastatud 18.05.2020)

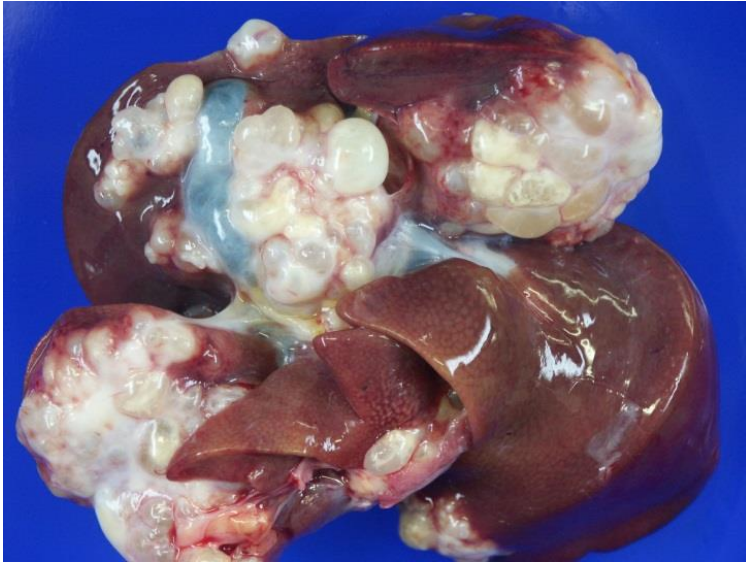
Tsüstid on võimelised eksogeenseks jagunemiseks, mille tagajärjel nakatatakse kahjustatud elundi (eelkõige maksa) kude, veresooned ja sapiteed. Tsüstid võivad aga, metastaseeruda ning levida ka teisesse organitesse.

Maksas moodustatud tsüstid on valkjad, sageli kõhre tihedusega (joonis 4-5). Tsüstide suurus jääb vahemikku 0,5 kuni 30 cm või rohkem (Masso et al., 2015). Maksa alveokokoos (esmane kahjustus teistele elunditele on väga harv) esineb parasiidi aeglase kasvu tõttu esimestel aastatel ilma kliiniliste ilminguteta, sageli on peiteperiood 5-10 aastat. Kõige sagedasemad, kuid mitte varased sümptomid on hepatomegalia ja suure tihedusega kasvaja. Patsientide seisund on esialgu rahuldav, töövõime on säilinud, seejärel ilmneb maksa piirkonda raskustunne ja tuim valu. Mõne aja pärast tekib nõrkus, kaalulangus, isutus. Maksafunktsiooni ei häirita pikka aega (Parm ja Parv, 2017).

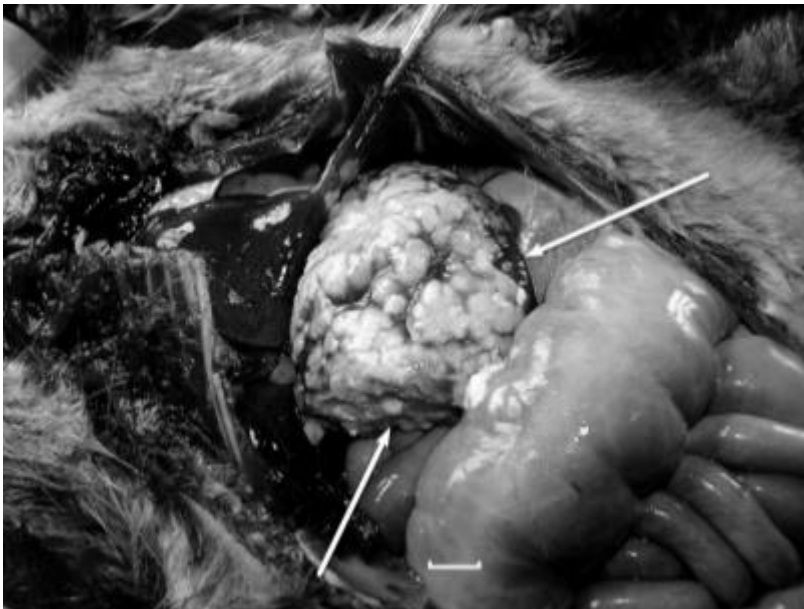
2.1. Ravi

Sageli eemaldatakse tsüstid kirurgilise teel. Edukuse määr varieerub vastavalt *Echinococcus* spp. liigile ja tsüstide asukohale ja suurusele. Pikaajaline operatsioonijärgne ravi antiparasiitiliste ravimitega, nagu albendasool või mebendasool, võib tsüsti kahandada või hävitada, takistada selle taastumist või leevendada sümptomeid. Ravi ravimitega on mõnel juhul ka operatsiooni alternatiiv. Lõpp-peremeesorganismis *Echinococcus* spp. ravitakse anthelminthilise ravimitega, näiteks praziquantel (Eckert et al., 2001).

Nakkuse vältimiseks ei tohi eelkõige koeri mets- ja koduloomade maksa, aga sisuste ja lihaga sööta. Endeemilistes piirkondades on soovitatav end regulaarselt testida ja teha regulaarset parasiiditõrjet koertele-kassidele. Testimise eesmärk on avastada tsüstid varases staadiumis, kui need on kergemini ravitavad. Neid koeri, kes võivad olla nakatunud, ei tohiks lubada karjamaadele. Kõik puuviljad ja köögiviljad, eriti need, mis on korjatud looduses, tuleb põhjalikult pesta. Liha tuleb enne söömist põhjalikult keeta või küpsetada. Pärast lemmikloomade käitlemist, aiandust, toidu valmistamist või enne söömist tuleb käed alati pesta (McManus et al., 2012).



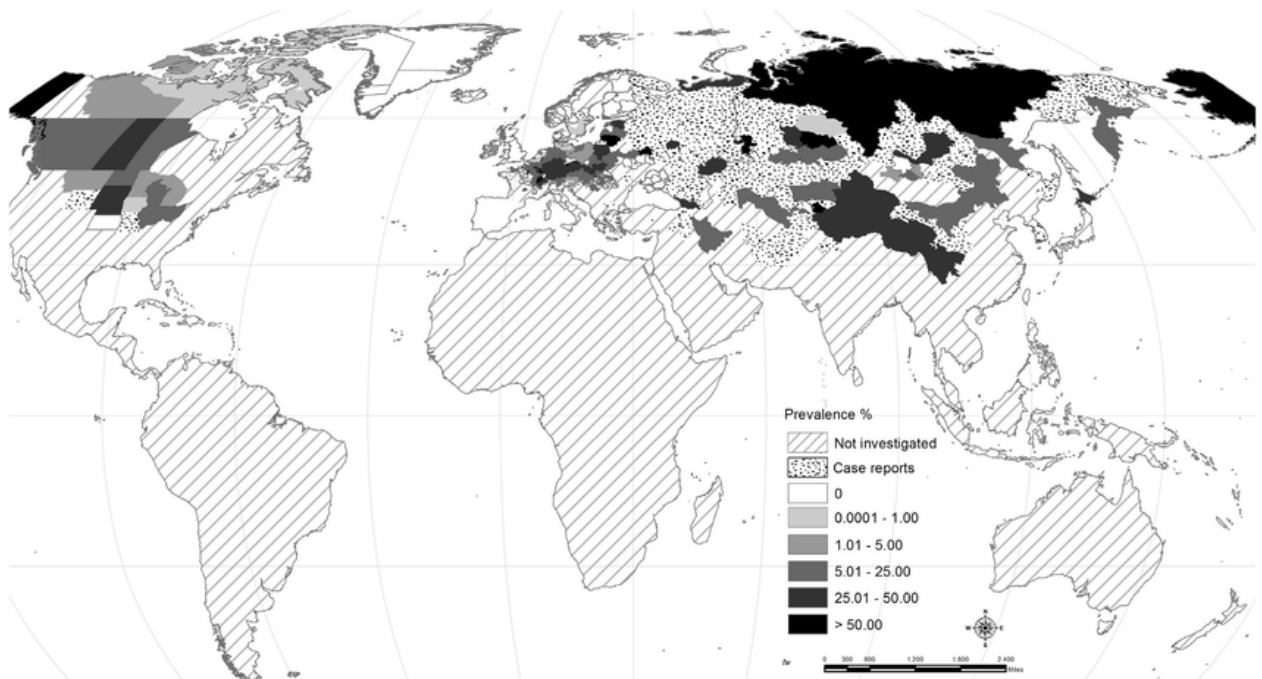
Joonis 4. Reesusmakaagi maks alveolaarse ehhinokokoosiga. Joonis pärineb German Primate Center (DPZ) kodulehelt



Joonis 5. Ondatra maks alveokoki metatsetoodidega. Joonis pärineb artiklist Mazur ja Fomina (2012)

3. Levik

Alveokokk esineb peamiselt põhjapoolkeral, holarktilistes piirkondades. On laialt levinud mandri-Euroopas, esineb ka Põhja-Ameerikas, kus seda leidub peamiselt Kanadas, Alaska ja Põhja-Ameerika keskosas. Leidub ka Aasias, eriti Hiinas, on palju äärmiselt endeemilisi piirkondi, näiteks Qinghai, Gansu ja Sichuan (Torgerson et al, 2010).



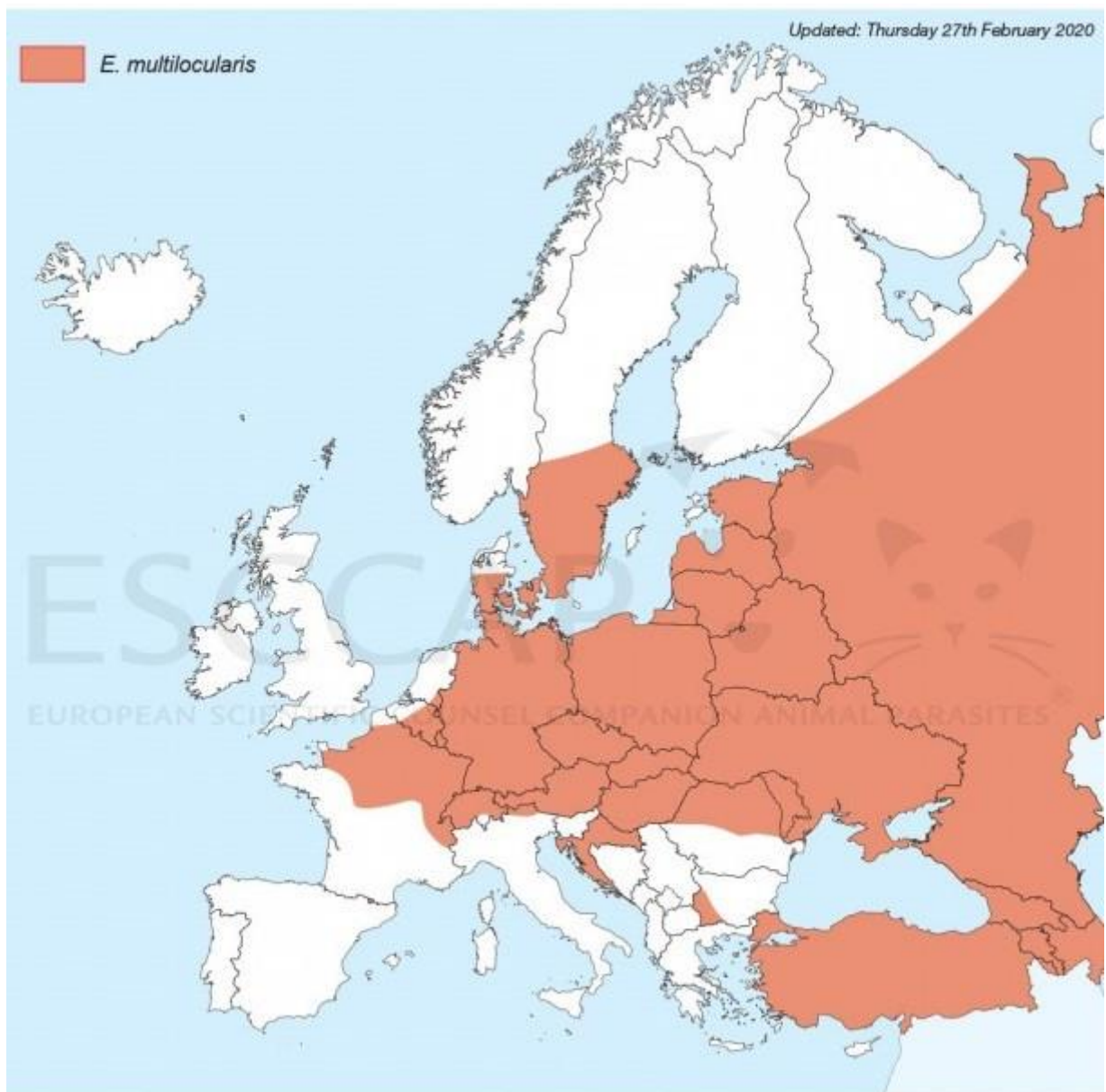
Joonis 6. Alveokoki (*Echinococcus multilocularis*) levik maailmas. Joonis pärineb artiklist Deplazes et al. (2017)

3.1. *Echinococcus multilocularis* ja alveolaarne ehhinokokoos Euroopas

Algselt peeti alveokoki endeemseteks piirkondadeks Euroopas Ida- ja Kesk-Prantsusmaad, Šveitsi, Lõuna-Saksamaad ja Lääne-Austriat (Eckert et al., 2001). Uuematel andmetel on alveokoki levik märkimisväärselt laiem kogu Euroopas, olles levinud ka Poolas, Baltimaades, Slovakkias, Ungaris, Rumeenias ja mujalgi (Romig et al., 2006).

Euroopas kuuluvad lõpp-peremeeste hulka punarebased (*Vulpes vulpes*), šaakalid (*Canis aureus*), kährikud (*Nyctereutes procyonoides*) ja hundid (*Canis lupus*) ning vaheperemeesteks on suur hulk närilisi nagu ondatra (*Ondatra zibethicus*), põld-uruihir (*Microtus arvalis*), mügri (*Arvicola amphibius*), leethiir (*Myodes glareolus*), jt. (Romig et al., 2017). Nagu Hiina puhul (Giraudoux et al., 2013), kasvab alveokoki levik tõenäolisemalt piirkondades, kus domineerivad karjamaad või põllumajandusmaastikud, mis aitab kaasa väikeste näriliste suure asustustiheduse väljakujunemisele (Romig et al., 2006).

Punarebase populatsioon on viimastel aastakümnetel suurenenud kogu Euroopas kõigis elupaikades, kuid eriti linnapiirkondades (Deplazes et al., 2004). Nii on alveokokki leitud rebastel Budapestis, Kopenhaagenis, Genfis, Stuttgartis, Nancy-s, Pariisis, Prahast ja Zürichi läheduses (Romig et al., 2006; Carmena ja Cardona, 2014). Metslooma olemasolu linna lähedal võib põhjustada nakkusi kodukoortel (Deplazes et al., 2004), suurendades inimeste nakatumise riski.



Joonis 7. Alveokoki (*Echinococcus multilocularis*) ligikaudne levik rebastel Euroopas. Joonis pärineb European Scientific Counsel Companion Animal Parasites (ESCCAP) kodulehelt

https://www.esccap.org/uploads/site/guide-maps/kf9secsn/map_E.multilocularismapupdated27.02.2020.jpg

(viimati külastatud 20.05.2020)

3.1.1. Põhja-Euroopa (Taani, Island, Eesti, Läti, Leedu, Norra, Rootsi, Soome)

Rootsis leiti alveokokk esmakordselt riigi edelaosast 2010 aastal (Osterman Lind et al., 2011). Uuringus, milles analüüsiti 1566 närilist neljast Rootsi piirkonnast, leiti 187-st (0,5%) *M. agrestis* ja 8-st 439-st (1,8%) *A. amphibius* (Miller et al., 2016). 2013-2017 registreeriti Rootsis 5 inimese nakatumist AE-ga (ECDC, 2017-2020).

Aastatel 2000–2014 ei leitud mandri-Norras uuritud 3405 punarebastest alveokokki (Wahlström et al., 2015). Parasiiti leidub aga Svalbardi saarel, kus vastuvõtlike vaheperemeeste juhuslik sissetoomine võimaldas parasiidi tsüklil toimima hakata (Knapp et al., 2012).

Taanis leiti alveokokk Suur-Kopenhaageni piirkonnast, Lõuna-Jüütimaalt ja Grindsteadist ning nakatas see peamiselt rebaseid ja kährikuid. 2011. aastal kinnitati Lõuna-Jüütimaalt parasiidi esinemissagedus 32% (13/41 rebasel) ja kahel kährikul. Jüütimaalt pärit positiivse testiga rebane asus Saksamaa piirist 8 km põhja pool, mis võib seletada rebaste migratsiooni Saksamaalt. Suur-Kopenhaageni piirkonna väikestel imetajatel (0/719) alveokokki ei leitud, kuid esmakordselt tuvastati 0,9% rebastest (3/340). 2014. aastal leiti parasiit 4,1% rebastest (4/97) Grindsteadist. Hilisemad uuringud on tuvastanud, et rebastest ja kährikkoertest on nakatunud vastavalt 1,2% (14/1169) ja 0,75% (2/265) (Wahlström et al., 2015). Nakatunud inimeste arv on Taanis olnud väga madal (Baumann et al. 2019).

Alveokokk avastati Eestis esmakordselt 2003. aastal, mil leiti, et 29,4% rebastest (5/17), kes pärit Võnnust, Rāpinast ja Hiiumaalt, olid nakatunud (Moks et al., 2005). Alveokoki esinemissagedus Eesti punarebaste seas on 31,5% (34/108) samal ajal kährikutest oli nakatunud vaid 1,6% (4/249). Endeemilised piirkonnad on Saaremaa, Harjumaa, Raplamaa, Järvamaa, Pärnumaa, Tartumaa, Valgamaa ja Põlvamaa (Laurimaa, 2016). Parasiit oli leitud nii maa- kui linnapiirkondades, näiteks kinnitas parasiidi esinemist 2 proovis Tartu linnas (Laurimaa et al., 2015). 2013-2017 registreeriti Eestis 3 inimese nakatumist AE-ga (ECDC, 2017-2020).

Lätis on parasiiti leitud valdavalt rebastel (17%; 92/538) ja kährikkoeral (8,1%; 33/407). Nakatunud rebaseid leiti kogu territooriumil (Bagraade et al., 2016). Perioodil 1996-2010 leidis inimestel kinnitust 29 ehhinokokoosi juhtu, kuid ei tehtud vahet alveolaarsel ja tsüstilisel ehhinokokoosil (Marcinkute et al., 2015). 2013-2017 registreeriti Lätis 1 inimese nakatumist AE-ga (ECDC 2017-2020).

Leedus on leitud keskmiseks esinemissageduseks rebastel 59%, kusjuures Kaunase äärelinna piirkonnas oli see 53%. Kährikutest oli nakatunud 8%. Perioodil 1997-2014 registreeriti 178 patsienti (Marcinkute et al., 2015). 2013-2017 registreeriti Leedus 59 inimese nakatumist AE-ga (ECDC 2017-2020).

3.1.2. Lääne-Euroopa (Austria, Belgia, Saksamaa, Luksemburg, Holland, Prantsusmaa, Šveits)

Rebaste seas on suur parasiidi esinemissagedus Luksemburgis ja Lõuna-Belgias. Belgias oli rebastel dokumenteeritud nakatumise määr vahemikus 2–25%, kusjuures nakatumine väheneb märgatavalt idast läände (Losson et al., 2003). Epidemioloogilised uuringud näitavad, et pärast rebaste populatsiooni tiheduse ja leviku suurenemist viimastel aastatel on parasiit levinud riigi kesk- ja lõunaosast (endeemilistest piirkondadest) põhja poole (Vervaeke et al., 2003).

Austrias leiti kõrge nakkuse määr riigi lääneosas (Vorarlberg, Tirol) ja põhjaosas (keskmiselt 20,5%) ning madala esinemissagedusega ülejäänud regioonides (2,7-6,4%) (EFSA, 2015). 2013-2017 registreeriti Austrias 26 inimese nakatumist AE-ga (ECDC, 2017-2020).

Aastatel 2005–2010 Prantsusmaa 42. regioonis läbi viidud uuring näitas, et endeemilised on kirdeosa (Ardennes, Franche-Comte, Lorraine) ja keskiirakonnad, kus leiti parasiidi suur esinemissagedus rebastel (17–63%) (Combes et al., 2012) ning seal täheldati ka kõige rohkem AE patsiente (Piarroux et al., 2013). 2013-2017 registreeriti Prantsusmaal 200 inimese nakatumist AE-ga (ECDC 2017-2020). Rebaste populatsiooni dünaamika muutus näitab, et nakkus levib läände (Combes et al., 2012). Alveokokoosi juhtumitel 1982–2007 aastatel põhinev uuring oletab, et ehinokokkoosi oht on seotud mägise kliima ja maastikuga (Piarroux et al., 2015). Kõrge AE sagedusega piirkondades elasid enamik elanikke kas mägistes küldes või linnades ning tegelesid põllumajanduse või aiandusega (Piarroux et al., 2013).

Alveokoki geograafiline levik Saksamaal oli algselt riigi edela (Baden-Württemberg, Baieri, Rheinland-Pfalz, Tüüringi ja Alam-Saksi) (Carmena ja Cardona, 2014) ja lõunaosas. Epidemioloogilised uuringud on kinnitanud parasiidi levikut ka põhjas (Berke et al., 2008) ja idas (Staubach et al., 2011). Rebaste nakatumise sagedus varieerus 2-80% ja kährikkoortel 3-12% (Carmena ja Cardona, 2014). Koortel on alveokoki esinemissagedus Saksamaal hinnanguliselt 0.13- 0.35% (Dyachenko et al., 2008), mis viitab sünantroopse parasiiditsükli olemasolule. 2013-2017 registreeriti 174 inimese nakatumist AE-ga (ECDC, 201-2020).

Šveitsi rebaspopulatsioonides on parasiidi esinemissagedus 20–47% (EFSA, 2015). Šveitsis on selge erinevus endeemiliste alade vahel, Põhja- ja Lääne-kantonites, kus esinemissagedus ulatub 44–53% ja madala endeemilisusega piirkondade vahel lõuna- ja edelapiirkonna kantonites ning kesk- Alpi piirkondades (esinemissagedus 2-12%) (EFSA, 2015). Enamik haigusjuhtumeid on pärit tihedalt asustatud aladelt riigi suurimate linnade ümbruses, mitte madalamates tiheasustusega mägipiirkondades (Deplazes et al., 2004). Linnadest on tõestatud alveokokk Zürichis (Hofer et al.,

2000). Alveokokki nakatumist on registreeritud nii kodu- (0,4–1%) kui ka metsikute (7%) koertel (Deplazes et al., 2017).

Esialgsed uuringud Hollandis Groningeni ja Limburgi provintsis tuvastasid rebaste nakatumisevahemikus 5–12%. On tõendeid nakatumise suurenemisest kirde suunas Saksamaa piiri poole (van der Giessen et al., 2004). Aja jooksul on esinemissagedus rebastel Limburgis tõusnud peaaegu 60% -ni (Maas et al., 2014), samas kui riigi läänepoolsetes piirkondades pole nakatunud rebaste kohta andmeid (EFSA, 2015).

3.1.3. Ida-Euroopa (Valgevene, Bulgaria, Ungari, Moldova, Poola, Rumeenia, Ukraina, Tsehhi, Slovakkia)

Tšehhi Vabariigis on alveokoki esinemissagedus rebastel vahemikus 14–62% (Deplazes et al., 2017). Klatovski piirkonnas on see eriti kõrge (60%)(Carmena ja Cardona, 2014).

Ungaris on parasiidi esinemissagedus rebastel vahemikus 5–13% ja šaakali populatsioonis 9% (Carmena ja Cardona, 2014). Alveokokki leidub 16 Ungari maakonnas 19-st ning Budapesti äärelinnades (Casulli et al., 2010). Levimus oli märgatavalt suurem loodepoolses kui riigi kaguosas. 2013-2017 registreeriti 1 inimese nakatumist AE-ga (ECDC, 2017-2020).

Echinococcus multilocularis on endeemiline ka Poolas, kus parasiit leiti rebastel ja kährikutel esinemissagedusega vastavalt 6–46% ja 5–8% (Carmena ja Cardona, 2014). 1993-1998 oli see kõrgeim (11,8%) riigi kirdepiirkonnas (Deplazes et al., 2017). Praegu hõlmavad endeemilised piirkonnad põhja (Pommeri), kirde (Warmia ja Masuuria) ning lõuna osi (eriti Karpaatide piirkond, mis piirneb Slovakkia) (Karamon et al., 2014). Seega on alveokokk on laiendanud oma geograafilist levila. Uuringud, mis hõlmavad enam kui 1500 punarebast 16 Poola ringkonnast, on näidanud, et keskmine esinemissagedus on 16,5% ja parasiit esineb 14 provintsist 16-s (Karamon et al., 2014). 1990–2011 aastatel oli kokku kinnitatud 121 haigusjuhtu. Kõige rohkem patsiente registreeriti Warmia-Masuuria provintsist (Nagorsky et al., 2013), kus registreeriti ka suurim esinemissagedus punarebastel (Karamon et al., 2014). 2013-2017 registreeriti 100 inimese AE nakatumist (ECDC, 2017-2020).

Suurim esinemissagedus Slovakkia leiti riigi kesk- ja põhjaosa mägipiirkondades, kus see ulatus 30–60%. Parasiiti on leitud peamiselt rebastel, aga ka kährikutel ja huntidel (Miterpakova ja Dubinsky, 2011). 2013-2017 registreeriti 15 inimese AE nakatumist (ECDC, 2017-2020).

Rumeenias registreeriti esinemissageduseks rebastel 5–18%, seda on leitud ka väikeimetajate populatsioonides riigi põhja- ja loodepiirkonnast, kus on diagnoositud ka inimese ehhinokokoosi juhtumeid (Siko et al., 2011). Samuti registreeriti parasiidi Rumeenia kirdeosas (Iasi, Botosani, Vaslui) ja Lääne-Rumeenias (Karas-Severin, Timis) piirkonnas (Snabel et al., 2017).

Serbias on parasiiti leitud rebastelt ja šaakalilt (Lalosevic et al., 2016). Sloveenias läbi viidud uuring näitas alveokoki esinemist 2,6% rebastest, kõige sagedamini riigi kaguosas (Rataj et al., 2010).

164 rebase uuring näitas, et alveokokiga nakatud isenditeid oli ainult Ukraina läänepoolsetes piirkondades ja madala esinemissagedusega (2,4%). Tsüstide puudumine väikeimetajate populatsioonides ja AE juhtude puudumine inimestel näitavad, et parasiidi jõudmine sellele territooriumile on arvatavasti hiljutine sündmus, mis on tõenäoliselt seotud rebaste rändega Ungari, Poola, Slovakkia või Rumeenia endeemsetest piirkondadest (Kharchenko et al., 2008).

3.1.4. Lõuna-Euroopa (Albaania, Bosnia- ja Hertsegoviina, Kreeka, Itaalia, Malta, Makedoonia, Serbia, Sloveenia, Horvaatia)

Itaalias leiti alveokokki esimest korda kahel rebasel Austria piiri lähedal Alpides (Manfredi et al., 2002). Järgnevad uuringud Trento ja Bolzano (Lõuna-Tirol) provintssides kinnitasid parasiidi esinemist 4,8% rebastest, samas kui uuringud Põhja-Itaalias Valle D'Aosta, Liguuria, Lombardia ja Veneto piirkondades ning Kesk-Itaalia Apenniini piirkonnas andsid negatiivse tulemuse (EFSA, 2015). Viimastel aastatel ei ole registreerinud Itaalias ühtegi AE nakkuse juhtumit.

3.1.5. Euroopa riigid, kus *Echinococcus multilocularis* ja alveolaarne ehhinokokoos ei ole registreerinud

Nii Suurbritanniat kui Irimaad peetakse tsoonideks, kus puudub alveokokk, kuna parasiidi esinemist ei ole rebasepopulatsioonide ulatuslike uuringutega suudetud tõestada (Carmena ja Cardona, 2014).

Soomes 854 punarebase ja 335 kähriku kohta läbi viidud uuringus ei leitud positiivseid loomi (Romig et al., 2006). Samuti ka hilisemas 2759 rebast ja 2353 kährikkoera hõlmanud analüüsis ei leitud ühtegi alveokokiga nakatunud looma (Wahlström et al., 2015). Kuid tõenäoliselt leitakse alveokokk lähitulevikus ka mandri Norrast ja Soomest. Norra piirneb Rootsiga, kus alveokokki

leidub suhteliselt piiri lähedal. Soome aga piirneb Venemaaga, kus on alveokoki olukorra kohta naabruses asuvas Murmanski piirkonnas, Karjala Vabariigis ja Venemaa Leningradi oblastis väga vähe teavet, aga vaatamata sellele arvatakse, et parasiit on laialt levinud kogu Venemaal (Konyaev et al., 2013a) ning Soome on avatud punarebaste ja kährikute rändele venemaalt.

Pürenee poolsaarelt (Hispaania, Portugal) alveokoki kohta andmeid ei ole (Romig et al., 2006).

3.2. *Echinococcus multilocularis* ja alveolaarne ehhinokokoos Aasias

Echinococcus multilocularis on laialt levinud Armeenias, Aserbaidžaanis, Venemaal, Kesk-Aasia vabariikides, Mongoolias, Hiinas ja Põhja-Jaapanis (Torgerson et al., 2010), kus seda levitavad peamiselt looduslikud kiskjad (rebased, šaakalid, hundid ja kährikkoerad) ja mitmed pisiimetajad, sealhulgas *M. oeconomus*, *M. gregalis*, *O. zibethicus*, *M. myospalax*, *E. fontanierii*, *E. tancrei*, *O. curzoniae* (Romig et al., 2017).

3.2.1. Lähis-Ida

AE on Lähis-Ida troopilistes ja subtroopilistes piirkondades haruldane, teatatud on alveokokist siiski rebastel, hüäänidel, šaakalitel ja huntidel Iraanis, eriti riigi loodeosas. Lahangul on alveokokk leitud kahest šaakalist ja ühest rebasest (Beiromvand et al., 2011).

Alveokoki sülvatiline tsükkel toimib tõenäoliselt Türgi ja Iraagi idapiirkondades, mis piirnevad Iraaniga. Alates 2000. aastast on dokumenteeritud 162 ehhinokokoosi juhtumit, enam kui 86% patsiendil Türgi ida- ja kaguosast (Deplazes et al., 2017).

Süüriast, Jordaaniast, Liibanonist, Palestiinast, Iisraelist ega Araabia poolsaarelt kohta teateid ei olnud (Deplazes et al., 2017).

Kõrgõzstanis on alveokokk väga levinud rebastel (64%) ning inimeste AE haigusjuhtude arv on suurenenud 20 aasta jooksul. Kui 1990. aastal registreeriti ainult 2 juhtumit aastas, siis 2013. aastal registreeriti juba 148 haigusjuhtu (Alvares Rojas et al. 2020).

Alveokoki levik Kasahstanis on väga laiguline. Kuivemates piirkondades leitakse näriliste nakatumist tavaliselt ainult niiske või kõrgema õhuniiskusega piirkondades, näiteks kõrbe oasides või jõgede ja ojade orgudes. Perioodil 1989–2003 leidis inimestel kinnitust 19 ehhinokokoosi juhtu Kasahstanis (Torgerson, 2013).

3.2.2. Hiina

E. multilocularis esineb peamiselt Kesk- ja Lääne-Hiinas, kuid arvatakse, et see puudub Ida-Hiinas. Piirkonnad, mis on selle parasiidi jaoks teadaolevalt endeemilised, on Sise-Mongoolia põhjas ja piirkond kirdes kuni Heilongjiangini. Loode-Hiinas endeemilised provintsid on Gansu, Qinghai, Ningxia ja Xinjiang. Samuti on endeemilised Hiina edela- ja keskosa, Sichuani provintsi lääneosa ja Tiibeti autonoomse piirkonna idaosa (Eckert et al, 2001).

Alveokokk levib peamiselt karjatamis- ja mägipiirkondades. Maastikud nagu rohumaad soodustavad sobivate peremeesliikide mitmekesisust (Giraudoux et al., 2013). Elutsükli vaheperemeesteks on väikeimetajad nagu *M. oeconomus*, *M. gregalis*, *L. oiostolus*, *O. curzoniae*, *O. zibethicus*. Hiinas on kolm rebaseliiki: punarebane (*Vulpes vulpes*), Tiibeti rebane (*Vulpes ferrilata*) ja liivarebane (*Vulpes corsac*), kes on kõik *E. multilocularis* looduslikud lõpp-peremehed. Hunt ja kährikkoer võivad samuti parasiidi elutsükli toetada (Romig et al., 2017). Tiibeti rebane on oluline lõpp-peremees Tiibeti mägismaa idaosas ja teda peetakse olulisemaks lõpp-peremeheks kui punarebane (Romig et al., 2017). Parasiidi esinemissagedus punarebase seas on 15–60%.

Parasiidi esinemine koerte seas oli Xinjiangis 17,0% (52/305), Qinghai piirkonnas 5,1% (3/59) ja Sichuanis 12,5% (38/305) (Deplazes et al., 2017). Mitmed uuringud, eriti Tiibeti mägismaal, teatasid selle parasiidi kõrgest esinemissagedusest koertel, samuti on teatatud paljudest ehhinokokoosi juhtudest inimestel (Li et al, 2018). Lääne-Sichuanis asuvas Shiqiu piirkonnas leiti parasiiti 12% uuritud koertest. Täiendavad uuringud samas piirkonnas näitasid, et 142 koera väljaheiteproovist oli 23% positiivsed alveokoki suhtes (Vaniscotte et al., 2011). Tõenäoliselt võivad olla koerad näriliste küttimise ja inimesega tiheda seotuse tõttu kõige olulisemad ehhinokokoosi edasikandjad.

Inimese AE esinemissagedus Hiinas on kõige kõrge maailmas. Enamikku nakkusehaiguse juhtumeid on tuvastatud Tiibeti, Xinjiangi, Sichuani, Qinghai, Gansu ja Ningxia provintsis (Baumann et al. 2019). Kõige rohkem juhtumeid Sichuani provintsis, eriti Hiina maapiirkondades Tiibeti mägismaal. Seejärel järgneb Gansu, Ningxia ja Qinghai provintid. Madal endeemilised provintsid, kus haigus esines oli Tiibeti autonoomne piirkond ja Xinjiang. Näiteks, oli 1994-2017 Gansus keskmiselt 47 juhtumit, 1990-2016 oli Qinghais keskmiselt 77 juhtumit, 2000-2017 oli Sichuanis keskmiselt 432 juhtumit, 2000-2003 esines Ningxias kuni 100 juhtumit (Baumann et al. 2019; Torgerson et al., 2010).

Nakkuse riskirühmas on mägedes elavad inimesed, põllumehed, nomaadid ja karjakasvatajad, mida toetavad andmed Xinjiangist, Qinghaist ja Sichuanist (Wang et al., 2004).

Alveokokk on dokumenteeritud rebastel ja huntidel Põhja-Mongoolias (Ito et al., 2013). Neljas provintsis, peamiselt Mongoolia loodeosas, on inimestel dokumenteeritud viis nakkushaiguse juhtu (Ito ja Budke, 2015).

3.2.3. Jaapan

E. multilocularis on ainus ehhinokokiliik Jaapanis, kus nakkus on endeemiline ainult Hokkaido saarel. On võimalik, et alveokokk toodi Hokkaidosse rebaste kaudu Kuriili saartelt (Ito et al., 2003). Igal aastal kinnitatakse umbes 20 inimese AE juhtu (Ito et al., 2003) ning nakatunute arv on suur. Näiteks 2016. aasta seisuga on Hokkaidos teatatud 715 AE juhtumist (Ito et al., 2017). Rebaste nakatus ulatub 60%, samas kui 23% kährikutest on nakatanud (Carmena ja Cardona, 2014).

3.2.4. Venemaa

Punarebane on peamine lõpp-peremees Venemaa parasvöötmes, ehkki hunt, kährikkoer ja kodukoer võivad samuti mängida olulist rolli. *Microtus gregalis*, *Microtus oeconomus*, *Myodesrufocanus*, *Alticola strelzowi* ja *Alticola olchonensis* tuvastati potentsiaalsete vaheperemeestena (Konyaev et al., 2013a).

Suurem endeemiline piirkond on Sahha (Jakuutia) Vabariik ja Siber. Osa sellest endeemisest piirkonnast asub Lääne-Siberis. Enamik haigusjuhtumeid on seotud piirkonna lõunaosaga - Altai territooriumi ja Altai Vabariigiga. Mõõdukalt kõrge esinemissagedus täheldati Novosibirski, Omski, Tomski ja Kemerovo piirkonnas (Konyaev et al., 2012). Uuritud loomadest leiti alveokokki ainult 3 isendil 86-st loomast Novosibirski ja Kemerovo piirkondades. Tjumeni ja Omski piirkondade, Altai vabariigi Altai ja Krasnojarski alade närilistel seda parasiiti ei leidnud (Konyaev et al., 2012).

Jamali poolsaarel oli nakatunud kuni 95% polaarrebastest, kuid inimesel pole haigust täheldatud. Tšukotkas, Alaskas ja Kamtšatkas, kus elavad rebased ning töötervishoiu tingimused on sarnased, on nakatumise määr kõrge (Konyaev et al., 2013b).

Jakuutias esinev alveokokk tsirkuleerib tundras, taigas ja asulates. Tundra alveokoki jaoks on peamiseks polaarrebane - lemmingi elutsükel ja taigas rebane – uruhiir elutsükel (Konyaev et al., 2013a).

3.3. *Echinococcus multilocularis* ja alveolaarne ehhinokokoos Põhja-Ameerikas

Põhja-Ameerikas on alveokokk registreeritud põhja-tundra vööndis (NTZ) Alaskas ja Kanadas, samuti põhjaosa keskosas (NCR), sealhulgas neljas Kanada provintsis (Alberta, Saskatchewan, Manitoba ja Briti Columbia) ja 13 Ameerika Ühendriigis (Põhja-Dakota, Lõuna-Dakota, Iowa, Minnesota, Montana, Wyoming, Nebraska, Illinois, Wisconsin, Indiana, Ohio, Missouri, Michigan) (Eckert et al., 2001).

NTZ-s toetavad parasiidi elutsükli polaarrebane (*Vulpes lagopus*) ja tema saakloomad, näiteks närilised *Microtus oeconomus*, *Lemmus sibiricus* ja *Myodes rutilus*. NCR-is, on punarebane (*Vulpes vulpes*) ja koiot (*Canis latrans*), vaheperemehed näiteks *Peromyscus maniculatus* ja *Microtus pennsylvanicus*. *Mus musculus*, *Neotoma cinerea* ja *Myodes gapperi* on muud vaheperemehed, kes võivad parasiitide ülekandumist mõjutada (Romig et al., 2017).

3.3.1. USA

Ameerika Ühendriikides on Alaska ajalooliselt olnud alveolaarse ehhinokokoosi koldeks. Parasiidi esinemissagedus Püha Lawrence saarel kiskjatel varieerus 2–63%, vaheperemeestel 10–80% ja 5–13% koertest oli nakatunud (Cerde et al., 2018). Parasiidi esinemissagedus oli arktika rebaste seas märkimisväärselt suurem Alaska saartel kui Alaska mandriosas (2–15%) ja Kanada läänepoolses Arktikas (1-2%) (Gesby et al., 2014). Alveokokk on Alaska mandriosa närilistel väga haruldane ja seda leiti <1% Põhja-Ameerika pruunlemmingutelt (*Lemmus trimucronatus*) (Holt 2005). Perioodil 1947-1986 registreeriti Alaskas inimestel 54 haigusjuhtu (Cerde et al., 2018). Püha Lawrence saarel on inimeste jaoks peamiseks nakkusallikaks koerad, kuna leiti, et koerad söövad väikseid imetajaid, kellelt saavad nakkuse ja siis omakorda on võimelised nakatama inimesi. Koerte ravile suunatud jõupingutused suutsid seda puhangut kontrollida ning 1986–2010 ei registreeritud mitte ühtegi haigusjuhtumit ja vaid 5 juhtumit 2010–2014 aastatel. Pärast 2014. aastat ei ole Alaskas alveolaarse ehhinokokoosi uutest juhtudest teatatud (Alaska Department of

Health & Social Services, 2014). Väljaspool Alaskat ei peetud ehhinokokoosi Põhja-Ameerikas oluliseks inimeste terviseprobleemiks, isegi endeemilistes piirkondades, sest vaatamata jahimeeste kõrgele riskile ei ilmnunud ühelgi nakatumise tunnuseid (Cerde et al., 2018).

See viitab sellele, et Põhja-Ameerika genotüüp võib inimestele avaldada vähepatogeensena (Konyaev et al., 2013b). Teiselt poolt, USA põhjaosa peetakse enedeemilise piirkonnaks. USAs kõige suurem esinemissagedus (> 20%) on Lõuna-Dakotas, Nebraskas, Ohio ja Indiana osariigis ning madalaim (< 5%) Iowas, Michiganis ja Montanas (Melotti et al., 2015). Aja jooksul on esinemissagedus endeemilistes piirkondades muutunud. 1965. aastal Põhja-Dakotas leiti 55,3% nakatunud punarebasest, samas kui 1968. aastal nakatus vaid 7,3%. Ka Nebraskas 1980. aastal oli esinemissagedus rebaste seas 27% (10/36) (Cerde et al., 2018), hiljem tõusis see arv 37,5% -ni (27/72), kõige rohkem leiti parasiite riigi kirdeosas (Storandt et al., 2002). Michiganis aastatel 1993–1994 püütud rebaste hulgast leiti parasiiti 4,1% (4/97) ja mitte ühtegi parasiiti koiotidel, kesk- ja edelaosariigid olid endeemilised ning põhjaosas seda parasiiti ei leitud. 2009–2012 aastatel püütud rebastel oli esinemissageduse oodatust madalam, kuid osariigi edelaosas leiti parasiit esmakordselt koiotil (1/223) (Melotti et al., 2015). Ka Ohios leidub parasiiti osariigi lääneosas, aga rebastel on selle esinemissagedus vähenenud. Kui 1990–1991 oli see 27,3% (6/22), siis 1993–1994 16,4% (9/55) (Storandt et al., 1993; Storandt et al., 2012). Kesk-Indiana jääb alveokoki leviku lõunapiiriks, kuna Indiana põhja- ja keskosast 17,9% loomadest, nii rebastest kui ka koiottidest, oli nakatunud võrreldes Lõuna-Indianaga (Storandt et al., 1993).

Nakatunud kodukasse ega koeri ei ole registreeritud (Cerde et al., 2018), mis viitab, et parasiidi ja koduloomade vahel pole elutsükliks välja kujunenud ja seetõttu on alveolaarse ehhinokokoosi esinemine inimestel ebatõenäoline.

3.3.2. Kanada

Kanada Briti Columbias asuvas Quesnelis avastati 2009. aastal koerte maksas alveokoki tsüstid (Geszy et al., 2013). Kuna parasiit avastati uues geograafilises piirkonnas, siis pidi kindlaks tegema, kas see oli tingitud alveokoki levila laienemisest või (uue genotüübi) sissetoomisest. Täiskasvanud parasiite uuriti koiottidel, punarebastel ja huntidel Briti Columbiast (BC), Albertast (AB), Saskatchewanist (SK), Manitobast (MB) ja Loodealadelt (NT). 41-lt loomalt tuvastati *E. multilocularis* ja seda leidis kõigi uuritud piirkondades (Geszy et al., 2014). Kokku uuriti 1056 närilist BC-st, SK-st ja NT-st. Nakatunud oli ainult Lõuna-Saskatchewanist pärit hirvehiirelt (*Peromyscus maniculatus*). 783 hirvehiirest leiti alveokokk 39-l (4,5%; Geszy et al., 2014).

Alveokokk tuvastati ka 25,3% Calgary ja Edmontoni (Alberta) koiohil, kuigi seal pole näriliste populatsioonides parasiiti leitud. Calgary linnas oli 27-st uuritud loomast 4 (14,8%) positiivsed ja maapiirkonnas 9 positiivset looma 33-st (27,3%). 2013. aasta teatati inimese ehhinokokkosisest Edmontonis (Catalano et al., 2012). Alates 2012 aastalt diagnoositi AE viiel koeral, 3-l loomaia kassleemuril (*Lemur catta*) ja looduslikult p  itunud Ida-v  otoraval (*Tamias striatus*) Ontario järve l  nekalda piirkonnas. Varem arvati, et selles piirkonnas alveokokki ei olnud, sest Ontario lõunaosast uuritud 302-st punarebasest 1979–1980 ei tuvastanud parasiiti. Ajavahemikul 2015–2017 koguti 416 koiohi ja 44 rebase väljaheiteid, millest koiohtide hulgas oli 24% ja rebastest 21% positiivsed. Alveokokk on laialt levinud Ontario lõuna-, lääne-, kesk- ja idaosas, kõrgeima esinemissagedusega lääne-keskosas. T   n  oliselt on parasiit levinud kogu Ontario piirkonnas (Kotwa et al., 2019). Paelusside muna tuvastati 7% polaarrebase (28/404) fekaaliproovist, mis koguti Karraki järve   rest ja Byloti saarelt Nunavutis (NU). Kuid 28-st proovist ainult 3 (10,7%) identifitseeriti alveokokkina, kõik Karraki järve   rest. Kanada terviset  be instituut on dokumenteerinud vähemalt kolm inimese nakatumist Ontarios ajavahemikus 2014 kuni mai 2018 (Kotwa et al., 2019).

Yukoni territooriumil ega Kanada Arktikas Hudsoni lahest idas pole parasiidist teateid (Ges  et al., 2014). Kanada Arktikas on peamine lõpp-peremees polaarrebane, aga uuringud näitasid, et hundid mängivad suuremat rolli, kui seni arvati (Schurer et al., 2013). Huntidel oli esinemissagedus Kanada Arktikas 13%, samas kui rebaseil (2–9%) (Ges  et al., 2014; Schurer et al., 2013).

4. Alveokoki genot  pide levik maailmas

Viimastel aastatel on üha enam keskendunud alveokoki geneetilisele mitmekesisusele (Nakao et al., 2009). Geneetiline mitmekesisus tähendab pärilikke molekulaarseid erinevusi populatsiooni sees või populatsioonide vahel ning on populatsiooni, populatsioonir  hma või liigi geneetiliste omaduste oluline komponent. Paljud uuringud on näidanud geograafilise jaotusega seotud geneetilist varieerumist. Varastes uuringutes tunnistati *E. multilocularis* *E. granulosus* alamliigiks, kuid Rausch ja Nelson arvasid, et alveokokk on ebatavaliste morfoloogiliste ja bioloogiliste omadustega ning see peaks olema eraldi perekond. Siis näitasid mt geenidel põhinev fülogeneetiline analüüsid, et alveokokk erineb teistest perekonna *Echinococcus* liikidest (Tappe et al., 2010). Alates 1990. aastatest on erinevatest geograafilistest piirkondadest pärinevate lõpp- ja vaheperemeestelt saadud isolaate anal   situnud geneetiliste erinevuste osas. Esialgu tuvastati väike

geneetiline variatsioon, mis klassifitseeriti ainult kahte genotüüpi, M1 (Euroopa) (GenBank: AJ237639) ja M2 (Hiina, Alaska ja Põhja-Ameerika) (GenBank: AJ237640). Klassifitseering tuginedes mitokondriaalse NADH 1-dehüdrogenaasi alaühiku geeni 471 nt nelja nukleotiidi asendusel ja 366 nt mtDNA tsütokroom c oksüdaasi fragmendil (Nakao et al., 2009).

Kuid hilisemate mitokondriaalsete lookuste ja mikrosatelliitide kasutamine näitas, et alveokokil on suurem mitmekesisus, kui seni arvati (Nakao et al. 2009; Gesy et al. 2014; Alvares Rojas et al. 2020). Geneetiline ja geograafiline mitmekesisus on valimi suurenedes ja pikemate järjestuste kasutusele võtu järel ilmsemaks muutunud (Joonis 8). Parasiit näitab genotüüpide mitmesugused mustreid erinevatel mandritel. Selle nähtuse analüüsimiseks on mitu erinevat viisi. Näiteks hinnati geneetilist mitmekesisust mandrite skaalal ja üksikutes riikides mikrosatelliidi analüüsi (EmsB) abil. Seda markerit kasutati peamiselt parasiidi epidemioloogia uurimiseks erinevates endeemilistes fookustes. EmsB näitab kõrget geneetilist polümorfismi, mille tulemusel on sellel geneetilisel markeril teistega võrreldes suurem eristusvõime (Knapp et al., 2008).

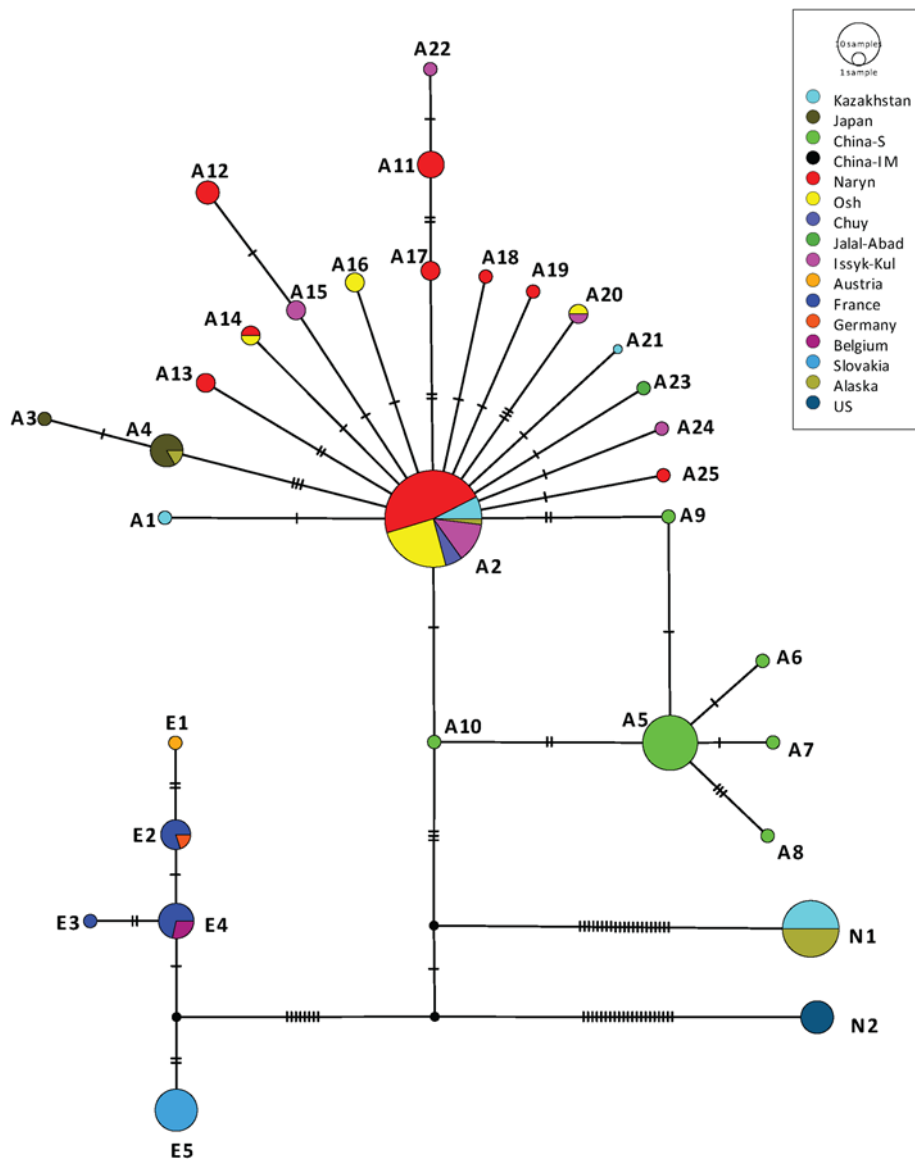
Samuti kasutatakse genotüübi määramiseks kolme geeni mitokondriaalse DNA (mtDNA) järjestusi: tsütokroom c-oksüdaasi (cox1) esimene subühik, tsütokroom b (cob), NADH dehüdrogenaasi teine alaühik (nad2) (Nakao et al., 2009). Nende geenide analüüsi põhjal tuvastati neli genotüüpi:

Aasia genotüüp

Euroopa genotüüp

Põhja-Ameerika genotüüp

Mongoolia genotüüp



Joonis 8. Alveokoki erinevad genotüübid kolme mtDNA geeni cob (1068 nt), nad2 (882 nt) ja cox1 (1608 nt) järjestuste alusel, kokku 3558 nt. Joonisel on kujutatud Euroopa genotüüpi kuuluvad haplotüübid (E), Aasia haplotüübid (A) ja Põhja-Ameerika haplotüübid (N). Mongoolia genotüüpi pole kujutatud. Joonis pärineb artiklist Alvarez Rojas et al. (2020)

4.1. Aasia genotüüp

Genotüüp esineb Hiinas, Venemaal, Kasahstanis, Jaapanis, Mongoolias ja Püha Laurensiuse saarel (USA) (Deplazes et al., 2017).

See genotüüp on inimestel kõige tavalisem alveolaarse ehinokokkoosi põhjus. Aasia genotüüp jaguneb paljudeks üksteisele lähedasteks haplotüüpideks. Lääne-Hiinast alveolaarse ehinokokkoosiga nakatunud patsientidelt kogutud alveokokkide analüüs näitas, et parasiidil esineb

vähemalt kolm haplotüüpi (Wu et al., 2017). Kasahstanist, Jaapanist, Hiinast (Sichuan ja Sise-Mongoolia) kogutud proovide geeni järjestuste analüüsi põhjal eraldati 10 Aasia haplotüüpi (Nakao et al., 2009). Lisaks eristatakse Põhja-Xinjiangi territooriumil üle 15 Aasia haplotüüpi (Abulizi et al., 2018; Li et al., 2018). See viitab, et aasia genotüübil on suur geneetiline mitmekesisus.

On märgatud, et põhimõtteliselt on ülekaalus üks aasia haplotüüp (A2), mis võib viidata sellele, et see haplotüüp on teiste eellane. Selle haplotüübi ülekaal võib aga osutada ka paremale nakatamisvõimele võrreldes teiste haplotüüpidega, inimeste puhul võib seda esineda sagedamini neile lähedastel peremeesliikidel, eelkõige koertel (Alvarez Rojas et al., 2020).

Aasia genotüüp on üks levinumaid genotüüpe Vene Föderatsioonis. Venemaal Altai ja Krasnojarski aladel, Novosibirski, Kemerovo, Tomski, Tjumeni, Omski piirkonnas ja Altai Vabariigis 844 näriliste uuringu saadud andmeid võrreldi Euroopa, Põhja-Ameerika ja Aasia genotüüpidega. Geeni *cox1* järjestuste analüüs näitas, et kõik uuritud isolaadid kuuluvad alveokoki Aasia genotüübi hulka. Haplotüübid näitasid erinevusi euroopa haplotüüpidest, nt. Austria isolaadist oli erinevus 8 nukleotiidi osas. Põhja-Ameerika haplotüübist (isolaadid Püha Lawrence Saarelt ja Indiana osariigist) erinesid uuritud järjestused 10–11 positsioonis ning Sise-Mongoolia (Hiina) haplotüübist 25–26 asenduse võrra (Konyaev et al., 2012).

Uuritud isolaatide nukleotiidi järjestused erinesid Kasahstani ja Hiina haplotüüpidest vaid ühes positsioonis. Selline mtDNA järjestuste geneetiline lähedus viitab, et see piirkond on üks alveolaarse ehinokokkoosi leviku allikas (Konyaev et al., 2012).

Teiselt poolt, Aasia genotüüp ei leidu ainult Kaug-Idas, vaid ka Venemaa Euroopa osas (Rjazani oblast) (Konyaev et al., 2013a).

Peale selle leiti Poolas Euroopa haplotüüpide rühma hulgas üks Aasia haplotüüp (Karamon et al., 2017), mida varem tuvastati Rjazani oblastis (Konyaev et al., 2013a). See on kõige läänepoolsem Aasia haplotüübi teade ning võib oodata levikut Euroopas. Põhjalik analüüs võib vastata, kui kaugel lääne pool ulatub Aasia genotüübi levik.

4.2. Euroopa genotüüp

Alveokoki Euroopa genotüüp on iseloomulik Kesk-Euroopa territooriumile (Prantsusmaa, Saksamaa, Austria, Belgia, Slovakkia) (Nakao et al., 2009). Vaatamata sellele Kanada Briti Columbias avastati 2009. aastal koerte maksas alveokoki ning molekulaarne analüüs näitas

kuulumist Euroopa genotüübile (Geszy et al., 2013). Lisaks leiti parasiiti koiotil Saskatchewanis. Haplotüübid näitasid erinevusi Põhja-Ameerika haplotüüpidest, nt. N1 ja N2 haplotüübist oli erinevus 26 ja 32 nukleotiidi osas. Euroopa haplotüübist (isolaadid Prantsusmaalt ja Belgiast) erinesid uuritud järjestused 6 mutatsiooniga ning Briti Columbia isolaatist 9 asenduse võrra (Geszy ja Jenkins, 2015). Tekib mure, et Euroopa haplotüübid võivad suurendada levikut Kanadas. Uue geeni variatsioonid võivad põhjustada suuremat ohtu veterinaar ja inimeste tervisele kui kohalikud haplotüübid.

Selle inimesele patogeense vormi lõpp-peremeesteks on rebased, kährikkoerad, samuti koduloomad (koerad ja kassid). Fülogeneetilised analüüsid näitasid, et Euroopa ja Aasia isolaadid on siiski üsna lähedased, mis näitab nende lähedasi evolutsioonilisi seoseid (Nakao et al., 2009). Cox1 geenil põhinevate haplotüüpide geneetilise lahknemise tulemuste põhjal leiti, et Euroopa genotüüpil on madalaim geneetiline mitmekesisus, võrreldes aasia haplotüüpidega (Li et al., 2018). Sellel genotüübil arvatakse olevat mõõdukas inimese nakatamise võime.

4.3. Põhja-Ameerika genotüüp

Põhja-Ameerika genotüüp on iseloomulik USA põhjaosa ja Kanada territooriumile. Kokku on registreeritud kaks alamtüve - N1 tundra vööndis ja N2 keskosas (Nakao et al., 2009). Sellist jaotust toetab ka asjaolu, et parasiidi vastsete staadiumid Alaskas ning Montana ja Põhja-Dakota osariikides erinesid. Indiana ja Lõuna-Dakota haplotüüp N2 Põhja-Ameerika keskosas on geneetiliselt seotud Alaska Püha Lawrence saarelt haplotüübiga N1. Andmed näitasid, et Lõuna-Dakota ja Indiana isolaatide mtDNA järjestused on üksteisega täiesti identsed ning et Minnesota isolaat on nendega tihedalt seotud (Massolo et al., 2014).

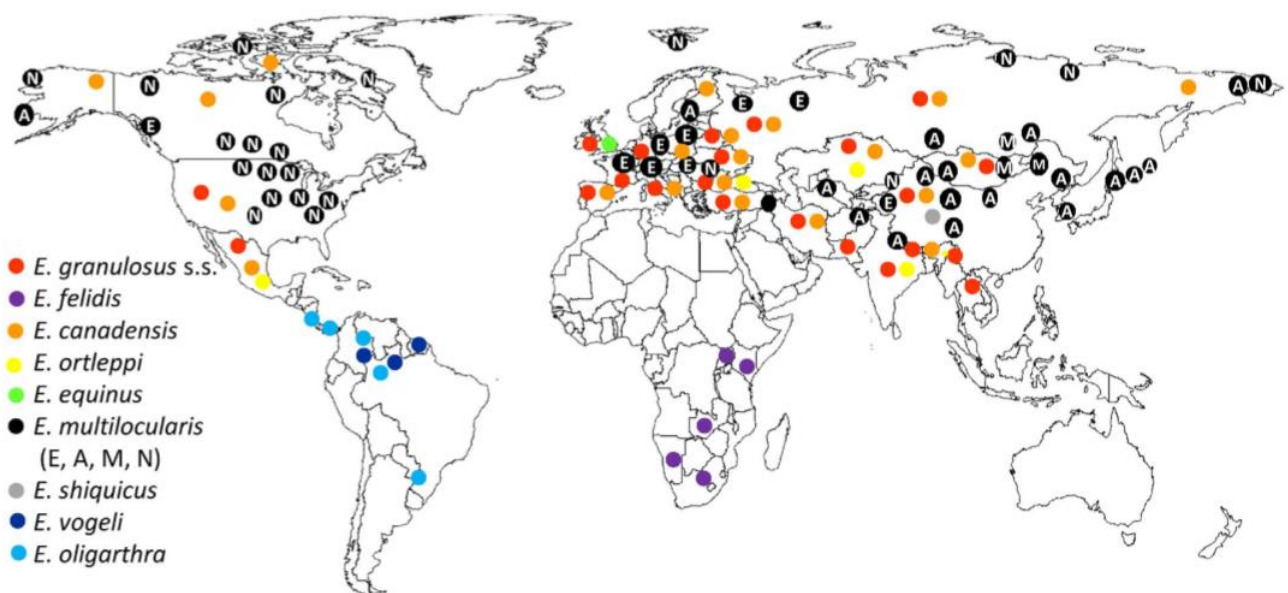
Inimestel on AE leitud ainult Püha Lawrence saarel, Alaskal, samas kui USAs ja Kanada põhjaosariikides, kus see parasiit on tavaline puna- ja polaarrebaste seas, inimesed praktiliselt ei nakatu (Cerdeña et al., 2018). Huvitav, et Püha Lawrence saarel võib jälgida Aasia (A2 ja A4) ja Põhja-Ameerika (N1) haplotüüpide koeksisteerimist (Nakao et al., 2009). Inimestel on teatatud ainult kahest nakkusest, millest üks kinnitati N2 tüveks (Massolo et al., 2014). Siiani pole teada, kas AE on Põhja-Ameerikas tõeliselt haruldane haigus või kas seda aladiagnostitseb meditsiiniliste teadmiste puudumise tõttu selle haiguse kohta.

Põhja-Ameerika genotüüp on leidnud mitte ainult kogu Põhja Ameerika polaarsoonis, vaid ka Venemaa põhjaosas. 3 polaarrebast oli nakatanud Põhja-Ameerika genotüübiga Niznekolymaska

piirkonnas ning 2 looma Anabarsky piirkonnas. Haplotüübid näitasid erinevusi Põhja-Ameerika haplotüüpidest, nt. Indiana isolaadist oli erinevus 4 nukleotiidi osas. Mõlema Põhja-Ameerika haplotüübist erinesid uuritud järjestused 6 positsioonis ning Püha Lawrence saare haplotüübist 1 asenduse võrra. Seega uuritud isolaadil on suurem geneetiline sarnasus Põhja-Ameerika genotüübiga. Samuti ka Khabarovski piirkonnas (Konyaev et al., 2013a).

4.4. Mongoolia genotüüp

Mongoolia genotüüp iseloomustab Sise-Mongoolia (Hiina) territooriumilt pärit isolaate. Leidub ka Venemaa Altais ja Irkutski piirkonnas (Konyaev et al., 2013a) ning Kasahstanis. See genotüüp parasiteerib korsakil (*Vulpes corsac*) ja punarebastel, inimestel on täheldatud üksikuid nakkusjuhtumeid. Mongoolias on tuvastatud ka huntide nakatumine mongoolia genotüübiga (Ito et al. 2013).



Joonis 9. Kaart, mis näitab 6 põhjapoolkeral levinud ehinokokiliiki koos kolme täiendava liigiga, mis asuvad Aafrikas (*E. felidis*) ja Lõuna-Ameerikas (*E. vogeli* ja *E. oligarthra*). *E. granulosus* s.s. (punane), *E. felidis* (lilla), *E. canadensis* (oranž), *E. ortleppi* (kollane), *E. equinus* (roheline), *E. multilocularis* (must) *E. shiquicus* (hall) *E. vogeli* (tumesinine), *E. oligarthra* (helesinine). *E. multilocularis* märgitud Aasia (A), Euroopa (E), Mongolia (M) ja Põhja-Ameerika (N) genotüüpid. Joonis pärineb artiklist Ito ja Budke (2017). https://www.researchgate.net/publication/318477952_The_echinococcoses_in_Asia_The_present_situation

Kokkuvõte

Vaatamata olemasolevatele uuringutele on alveokoki geneetilise mitmekesisuse kohta on teavet endiselt vähe. On vaja rohkem teada saada selle parasiidi levikuterritooriumitest, levimisviisidest, eri isolaatide omavahelistest evolutsioonilistest seostest ning põhjustest, miks osa isolaate on inimesele patogeensemamad kui teised. Nagu juba oli märgitud, võimaldab geneetiline mitmekesisus populatsioonidel kohaneda muutuvate keskkonnatingimustega. Kui keskkonnatingimused muutuvad, oleks väga huvitav analüüsida, millised muutused eri genotüüpide sagedustes toimuvad, millised hääbuvad ja millised hakkavad domineerima. Samuti oleks vaja teha ülegenoomseid süvaanalüüse, sest senised peamiselt mtDNA-l põhinevad teadmised ei anna täit ülevaadet parasiidi geneetilisest mitmekesisusest, ega tõenäoliselt ka põhjustest, miks osa isolaate on inimesele patogeensemamad kui teised. Lisaks tuleks parasiiti uurida ka transkriptoomi, proteoomi ja epigenoomi tasemel, et saada veelgi täielikum ülevaade erinevustest isolaatide vahel.

Summary

Despite existing studies, there is still a little amount of the information on the genetic diversity of *Alveococcus*. There is a need to learn more about the distribution territories of this parasite, the modes of transmission, the evolutionary relationships between different isolates and the reasons why some isolates are more pathogenic to humans than others. As already mentioned, genetic diversity allows populations to adapt to changing environmental conditions. As environmental conditions change, it would be very interesting to analyze which changes in the frequencies of different genotypes occur, which disappear and which begin to dominate. Genomic research should be studied more detailed, as current knowledge, mainly based on mtDNA, does not provide a complete picture of the genetic diversity of the parasite, as well as the reasons why some isolates are more pathogenic to humans than others. In addition, the parasite should be examined at the level of the transcriptome, proteome and epigenom to obtain a more complete picture of the differences between the isolates.

Kasutatud kirjandus

1. Zhang, W., Ross, A. G., McManus, D. P. (2008). Mechanisms of Immunity in Hydatid Disease: Implications for Vaccine Development. *The Journal of Immunology* 181, 6679-6685.
2. Davidson, R. K., Lavikainen, A., Konyaev, S., Schurer, J., Miller, A. L., Oksanen, A., et al. (2016). Echinococcus across the north: Current knowledge, future challenges. *Food and Waterborne Parasitology* 4, 39-53.
3. Spotin, A., Boufana, B., Ahmadpour, E., Casulli, A., Mahami-Oskouei, M., Rouhani, et al. (2018). Assessment of the global pattern of genetic diversity in *Echinococcus multilocularis* inferred by mitochondrial DNA sequences. *Veterinary Parasitology* 262, 30-41.
4. Heinaru, A. (2012). Geneetika. E. Kuuse, R. Sikut, M. Viikmaa (toim), Tartu Ülikooli Kirjastuse trükikoda (lk 920-930). Tartumaa.
5. Eckert, J., Schantz, P., Gasser, R., Torgerson, P., Bessonov, A., Movsessian, S., et al. (2001). Geographic distribution and prevalence. In: Eckert, J., Gemmell, M., Meslin, F.-X., Pawlowski, Z. (Eds.), *WHOI/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: A Public Health Problem of Global Concern*. World Organisation for Animal Health, Paris, 100-142.
6. Nõmmisto I. (1984). Ussid (Vermes): metoodiline juhend eriala 1506 ja 1507 üliõpilastele / Eesti Põllumajanduse Akadeemia, Tartu: Eesti Põllumajanduse Akadeemia, 16.
7. Zenkevitš, L. A., Lukin, J. I., Naumov, D. V. (1981). Loomade elu. 1. kd., Selgrootud. 1. [osa], Tallinn: Valgus, (Tartu: H. Heidemanni nim. trükikoda), 261.
8. Masso R., Saag A., Masso M. (2015). Inimese parasitoloogia: ainuraksed ja hulkraksed parasiidid: õpik arstiteaduskona üliõpilastele. Tartu Ülikool, Bio- ja siirdemeditiini instituut. Tartu: Eesti Ülikoolide Kirjastus.
9. Parm Ü., Parv V. (2017). Nakkushaiguste ja epidemioloogia õpik: tervishoiu valdkonna üliõpilastele, Härmametsa Talu Kirjastus, 179.
10. Torgerson, P.R., Keller, K., Magnotta, M., Ragland, N., (2010). The global burden of alveolar echinococcosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 4, 722.
11. Romig, T., Dinkel, A., Mackenstedt, U. (2006). The present situation of echinococcosis in Europe. *Parasitology International* 55, 187–191.

12. Romig, T., Deplazes, P., Jenkins, D., Giraudoux, P., Massolo, A., Craig, P.S., et al. (2017). Ecology and life cycle patterns of *Echinococcus* species. *Advances in Parasitology* 95, 213-314.
13. Giraudoux, P., Raoul, F., Afonso, E., Ziadinov, I., Yang, Y., Li, L., Li, T., et al. (2013). Transmission Ecosystems of *Echinococcus Multilocularis* in China and Central Asia. *Parasitology* 140, 1655-1666.
14. Deplazes, P., Hegglin, D., Gloor, S., Romig, T., (2004). Wilderness in the city: the urbanization of *Echinococcus multilocularis*. *Trends in Parasitology* 20, 77-84.
15. Carmena, D., Cardona G.A. (2014). Echinococcosis in wild carnivorous species: Epidemiology, genotypic diversity, and implications for veterinary public health. *Veterinary Parasitology* 202, 69-94.
16. Konyaev, S., Yanagida, T., Nakao, M., Ingovatova, G., Shoykhet, Y., Bondarev, A., et al. (2013a). Genetic diversity of *Echinococcus* spp. in: Russia. *Parasitology* 140, 1637-1647.
17. Osterman Lind, E., Juremalm, M., Christensson, D., Widgren, S., Hallgren, G., Ågren, E.O., et al. (2011). First detection of *Echinococcus multilocularis* in Sweden, February to March 2011. *Euro Surveillance* 16, 19836.
18. Miller, A.L., Olsson, G.E., Walburg, M.R., Sollenberg, S., Skarin, M., Ley, C., Wahlstrom, H., et al. (2016). First identification of *Echinococcus multilocularis* in rodent intermediate hosts in Sweden. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife* 5, 56-63.
19. Wahlstrom, H., Enemark, H.L., Davidson, R.K., Oksanen, A. (2015). Present status, actions taken and future considerations due to the findings of *E. multilocularis* in two Scandinavian countries. *Veterinary Parasitology* 213, 172-181.
20. Knapp, J., Guislain, M.H., Bart, J.M., Raoul, F., Gottstein, B., Giraudoux, P., Piarroux, R. (2008). Genetic diversity of *Echinococcus multilocularis* on a local scale. *Infection, Genetics and Evolution* 8, 367–373.
21. Knapp, J., Staebler, S., Bart, J.M., Stien, A., Yoccoz, N.G., Drögemüller, C., Gottstein, B., Deplazes, P. (2012). *Echinococcus multilocularis* in Svalbard, Norway: Microsatellite genotyping to investigate the origin of a highly focal contamination. *Infection, Genetics and Evolution* 12, 1270-1274.
22. European Centre for Disease Prevention and Control. (2020). Echinococcosis - Annual epidemiological report for 2017. Stockholm.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. (2016). Echinococcosis – Annual Epidemiological Report 2014. Stockholm.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. (2018). Echinococcosis - Annual epidemiological report for 2016. Stockholm.

25. European Centre for Disease Prevention and Control. (2017). Echinococcosis - Annual epidemiological report for 2015. Stockholm.
26. Laurimaa, L. (2016). *Echinococcus multilocularis* and other zoonotic parasites in Estonian canids. *Dissertationes biologicae Universitatis Tartuensis*, 290.
27. Laurimaa, L., Davison, J., Plumer, L., Süld, K., Oja, R., Moks, E., et al. (2015). Noninvasive Detection of *Echinococcus multilocularis* Tapeworm in Urban Area, Estonia. *Emerging Infectious Diseases* 21, 163-164.
28. Bagrade, G., Deksnė, G., Ozolina, Z., Howlett, S.J., Interisano, M., Casulli, A., Pozio, E. (2016). *Echinococcus multilocularis* in foxes and raccoon dogs: an increasing concern for Baltic countries. *Parasit Vectors* 9, 615.
29. Marcinkute, A., Sarkunas, M., Moks, E., Saarma, U., Jokelainen, P., Bagrade, G., Laivacuma, S., Strupas, K., Sokolovas, V., Deplazes, P. (2015). *Echinococcus* infections in the Baltic region. *Veterinary Parasitology* 213, 121-131.
30. Moks, E., Saarma, U., Valdmann, H. (2005). *Echinococcus multilocularis* in Estonia. *Emerging Infectious Diseases* 11, 1973–1974.
31. Losson, B., Kervyn, T., Detry, J., Pastoret, P.P., Mignon, B., Brochier, B. (2003). Prevalence of *Echinococcus multilocularis* in the red fox (*Vulpes vulpes*) in southern Belgium. *Veterinary Parasitology* 117, 23–28.
32. Vervaeke, M., Dorny, P., Vercammen, F., Geerts, S., Brandt, J., Van Den Berge, K., Verhagen, R. (2003). *Echinococcus multilocularis* (Cestoda, Taeniidae) in red foxes (*Vulpes vulpes*) in northern Belgium. *Veterinary Parasitology* 115, 257–263.
33. Combes, B., Comte, S., Raton, V., Raoul, F., Boué, F., Umhang, G., Favier, S., Dunoyer, C., Woronoff, N., Giraudoux, P. (2012). Westward spread of *Echinococcus multilocularis* in foxes, France, 2005–2010. *Emerging Infectious Diseases* 18, 2059–2062.
34. Piarroux, M., Piarroux, R., Knapp, J., Bardonnnet, K., Dumortier, J., Watelet, J., Gerard, A., et al. (2013). Populations at risk for alveolar echinococcosis, France. *Emerging Infectious Diseases* 19, 721–728.
35. Davidson, V.J. (2014). 2014 Annual (January-December) Infectious Disease Report. *Bulletin* 12
36. Knapp, J., Gottstein, B., Saarma, U., Millon, L. (2015). Taxonomy, phylogeny and molecular epidemiology of *Echinococcus multilocularis*: From fundamental knowledge to health ecology. *Veterinary Parasitology* 213, 85-91.

37. Piarroux, M., Gaudart, J., Bresson-Hadni, S., Bardonnet, K., Faucher, B., Grenouillet, F., Knapp, et al. (2015). Landscape and climatic characteristics associated with human alveolar echinococcosis in France, 1982 to 2007. *Eurosurveillance* 20, 21118.
38. Berke, O., Romig, T., von Keyserlingk, M., 2008. Emergence of *Echinococcus multilocularis* among red foxes in northern Germany, 1991–2005. *Veterinary Parasitology* 155, 319–322.
39. Staubach, C., Hoffmann, L., Schmid, V.J., Ziller, M., Tackmann, K., Conraths, F.J. (2011). Bayesian space-time analysis of *Echinococcus multilocularis*-infections in foxes. *Veterinary Parasitology* 179, 77–83.
40. Dyachenko, V., Pantchev, N., Gawlowska, S., Vrhovec, M.G., Bauer, C. (2008). *Echinococcus multilocularis* infections in domestic dogs and cats from Germany and other European countries. *Veterinary Parasitology* 157, 244–253.
41. Beiromvand, M., Akhlaghi, L., Fattahi Massom, S.H., Mobedi, I., Meamar, A.R., Oormazdi, H., Motevalian, A., Razmjou, E. (2011). Detection of *Echinococcus multilocularis* in carnivores in Razavi Khorasan province, Iran using mitochondrial DNA. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 5, 1379.
42. Deplazes, P., Rinaldi, L., Alvarez Rojas, C.A., Torgerson, P.R., Harandi, M.F., Romig, T., et al. (2017). Global Distribution of Alveolar and Cystic Echinococcosis. *Advances in Parasitology* 95, 315-357.
43. McManus, D.P., Gray, D.J., Zhang, W., Yang, Y. (2012). Diagnosis, treatment, and management of echinococcosis. *BMJ* 344, 3866.
44. Alvarez Rojas, C.A., Kronenberg, P.A., Aitbaev, S., Omorov, R.A., Abdykerimov, K.K., Paternoster, G., et al. (2020). Genetic diversity of *Echinococcus multilocularis* and *Echinococcus granulosus sensu lato* in Kyrgyzstan: The A2 haplotype of *E. multilocularis* is the predominant variant infecting humans. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 14.
45. Baumann, S., Shi, R., Liu, W., Bao, H., Schmidberger, J., Kratzer, W., Li, W. (2019). Worldwide literature on epidemiology of human alveolar echinococcosis: a systematic review of research published in the twenty-first century. *Infection* 47, 703–727.
46. Nakao M, Xiao N, Okamoto M, Yanagida T, Sako Y, Ito A. (2009). Geographic pattern of genetic variation in the fox tapeworm *Echinococcus multilocularis*. *Parasitology International* 58, 384–9.
47. Cerda, J.C., Buttke, D.E., Ballweber, L.R. (2018). *Echinococcus* spp. Tapeworms in North America. *Emerging Infectious Diseases* 24, 230-235.
48. Massolo, A., Liccioli, S., Budke, C., Klein, C. (2014). *Echinococcus multilocularis* in North America: the great unknown. *Parasite* 21, 73.

49. Gesy, K.M., Jenkins, E.J., 2015. Introduced and native haplotypes of *Echinococcus multilocularis* in wildlife in Saskatchewan, Canada. *Journal of Wildlife Diseases* 51, 743-748.
50. Ito, A., Budke, C. (2017) The echinococcoses in Asia: The present situation. *Acta tropica* 176, 11-21.
51. Karamon, J., Stojewski, K., Samorek-Pierog, M., Biliska-Zajac, E., Rozycki, M., Chmurzynska, E., Sroka, J., Zdybel, J., Cencek, T. (2017). Genetic diversity of *Echinococcus multilocularis* in red foxes in Poland: the first report of a haplotype of probable Asian origin. *Folia Parasitologica* 64, 007.
52. Melotti, J.R., Muzzall, P.M., O'Brien, D.J., Cooley, T.M., Tsao, J.I., 2015. Low prevalence of *Echinococcus multilocularis* in Michigan, U.S.A.: A survey of coyotes (*Canis latrans*), Red Foxes (*Vulpes vulpes*), and Gray Foxes (*Urocyon cinereoargenteus*), 2009-2012. *Comp. Parasitol.* 82, 285-290.
53. Karamon, J., Kochanowski, M., Sroka, J., Cencek, T., Rózycki, M., Chmurzynska, E., Biliska-Zajac, E. (2014). The prevalence of *Echinococcus multilocularis* in red foxes in Poland-current results (2009–2013). *Parasitology Research* 113, 317–322.
54. Wu, C., Zhang, W., Ran, B., Fan, H., Wang, H., Guo, B., et al. (2017) Genetic variation of mitochondrial genes among *Echinococcus multilocularis* isolates collected in western China. *Parasites & Vectors* 10, 265.
55. Li, J., Li, L., Fan, Y., Fu, B., Zhu, X., Yan, H., Jia, W. (2018). Genetic Diversity in *Echinococcus multilocularis* From the Plateau Vole and Plateau Pika in Jiuzhi County, Qinghai Province, China. *Frontiers in Microbiology* 9, 2632.
56. Abulizi, A., Wen H., Zhang, C., Li, L., Ran, B., Jiang, T., Aji, T., Shao, Y. (2018). Sequence analysis of mitochondrial cytochrome c oxidase 1 and cytochrome b genes of *echinococcus multilocularis* from human patients. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 11, 795-801.
57. Konyaev, S., Yanagida, T., Krivopalov, A., Dupal, T., Abramov, S., Nakao, M., Sako, Y., Gulyaev, V., Ito, A. (2012). Genotypic characterization of the causative agent of alveolar echinococcosis (*Echinococcus multilocularis*) in western Siberia. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии* № 3 (15), 61-67
58. Nagorski, W.L., Knapp, J.P., Pawlowski, Z.S., Krawczyk, M., Polanski, J., Stefaniak, J., et al. (2013). Human alveolar echinococcosis in Poland: 1990-2011. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 7, 1986.

59. Konyaev, S. V., Yanagida, T., Odnokurtsev, V. A., Nakao, M., Sako, Ya., Ito, A. (2013b) The molecular genotyping of *Echinococcus multilocularis* in arctic foxes from the Lower Kolyma (North-East Yakutia). ВЕСТНИК СВНЦ ДВО РАН № 2, 68 – 73
60. Hofer, S., Gloor, S., Muller, U., Mathis, A., Hegglin, D., Deplazes, P., (2000). High prevalence of *Echinococcus multilocularis* in urban red foxes (*Vulpes vulpes*) and voles (*Arvicola terrestris*) in the city of Zurich, Switzerland. *Parasitology* 120, 135–142.
61. Maas, M., Dam-Deisz, W.D., van Roon, A.M., Takumi, K., van der Giessen, J.W. (2014). Significant increase of *Echinococcus multilocularis* prevalence in foxes, but no increased predicted risk for humans. *Veterinary Parasitology* 206, 167-172.
62. van der Giessen, J.W., Rombout, Y., Teunis, P. (2004). Base line prevalence and spatial distribution of *Echinococcus multilocularis* in a newly recognized endemic area in the Netherlands. *Veterinary Parasitology* 119, 27–35.
63. EFSA, (2015). *Echinococcus multilocularis* infections in animals. *EFSA J.* 13, 4373.
64. Miterpakova, M., Dubinsky, P. (2011). Fox tapeworm (*Echinococcus multilocularis*) in Slovakia - summarizing long-term monitoring. *Helminthologia* 48, 155-161.
65. Snabel, V., Calma, C., Georgescu, S. O., Cavallero, S., D'Amelio, S., Vasilkova, Z. (2017). Genetic survey of alveolar and cystic echinococcoses in Romania: first molecular evidence of *Echinococcus multilocularis* in humans in the country. *Helminthologia* 54, 189 – 198.
66. Siko, S.B., Deplazes, P., Ceica, C., Tivadar, C.S., Bogolin, I., Popescu, S., Cozma, V. (2011). *Echinococcus multilocularis* in south-eastern Europe (Romania). *Parasitology Research* 108, 1093–1097.
67. Lalosevic, D., Lalosevic, V., Simin, V., Miljevic, M., Cabrilo, B., Bjelic Cabrilo, O. (2016). Spreading of multilocular echinococcosis in Southern Europe: The first record in foxes and jackals in Serbia, Vojvodina Province. *European Journal of Wildlife Research* 62, 793-796.
68. Rataj, A.V., Bidovec, A., Zele, D., Vengust, G. (2010). *Echinococcus multilocularis* in the red fox (*Vulpes vulpes*) in Slovenia. *European Journal of Wildlife Research* 56, 819–822.
69. Kharchenko, V.A., Korniyushin, V.V., Varodi, E.I., Malega, O.M. (2008). Occurrence of *Echinococcus multilocularis* (Cestoda, Taeniidae) in red foxes (*Vulpes vulpes*) from Western Ukraine. *Acta Parasitologica* 53, 36–40.
70. Manfredi, M.T., Genchi, C., Deplazes, P., Trevisiol, K., Fraquelli, C. (2002). *Echinococcus multilocularis* infection in red foxes in Italy. *Veterinary Record* 150, 757.
71. Vaniscotte, A., Raoul, F., Poulle, M.L., Romig, T., Dinkel, A., Takahashi, K., et al. (2011). Role of dog behaviour and environmental fecal contamination in

- transmission of *Echinococcus multilocularis* in Tibetan communities. *Parasitology* 138, 1316–1329.
72. Wang Q., Vuitton D. A., Qiu J. M., Giraudoux P., Xiao Y. F., Schantz P. M., Raoul F., et al. (2004). Fenced pasture: a possible risk factor for human alveolar echinococcosis in Tibetan pastoralist communities of Sichuan, China. *Acta Tropica* 90, 285–293.
 73. Ito, A., Chuluunbaatar, G., Yanagida, T., Davaasuren, A., Sumiya, B., Asakawa, M., et al. (2013). *Echinococcus* species from red foxes, corsac foxes, and wolves in Mongolia. *Parasitology* 40, 1648–1654.
 74. Ito, A., Budke, C.M. (2015). The present situation of echinococcoses in Mongolia. *J. Helminthol.* 89, 680–688.
 75. Storandt, S.T., Virchow, D.R., Dryden, M.W., Hygnstrom, S.E., Kazacos, K.R., 2002. Distribution and prevalence of *Echinococcus multilocularis* in wild predators in Nebraska, Kansas, and Wyoming. *Journal of Parasitology* 88, 420–422.
 76. Storandt, S.T., Kazacos, K.R., 1993. *Echinococcus multilocularis* identified in Indiana, Ohio, and east-central Illinois. *Journal of Parasitology* 79, 301–305.
 77. Storandt, S.T., Kazacos, K.R., 2012. *Echinococcus multilocularis* identified in Michigan with additional records from Ohio. *Journal of Parasitology* 98, 891–893.
 78. Ito, A., Romig, T., Takahashi, K. (2003). Perspective on control options for *Echinococcus multilocularis* with particular reference to Japan. *Parasitology* 127, 159–172.
 79. Cassuli, A., Pozio, E., szell, Z., Sreter, T. (2010). Spatial distribution and genetic diversity of *Echinococcus multilocularis* in Hungary. *Veterinary Parasitology* 174, 241–6
 80. Gesy, K., Hill, J.E., Schwantje, H., Liccioli, S., Jenkins, E.J. (2013). Establishment of a European-type strain of *Echinococcus multilocularis* in Canadian wildlife. *Parasitology*, 140, 1133–1137.
 81. Gesy, K.M., Massolo, A., Schurer J.M., Liccioli, S., Elkin, B.T., Alisaukas R., Jenkins, E.J. (2014). Unexpected diversity of the cestode *Echinococcus multilocularis* in wildlife in Canada. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife* 3, 81–87.
 82. Catalano, S., Lejeune, M., Liccioli, S., Verocai, G.G., Gesy, K.M., Jenkins, E.J., Kutz, S.J., Fuentealba, C., Duignan, P.J., Massolo, A., 2012. *Echinococcus multilocularis* in urban coyotes, Alberta, Canada. *Emerging Infectious Diseases* 18, 1625–1628
 83. Schurer, J.M., Gesy, K.M., Elkin, B.T., Jenkins, E.J. (2013). *Echinococcus multilocularis* and *Echinococcus canadensis* in wolves from Western Canada. *Parasitology* 141, 159–163.
 84. Tappe, D., Kern, P., Frosch, M., and Kern, P. (2010). A hundred years of controversy about the taxonomic status of *Echinococcus* species. *Acta Tropica* 115, 167–174.

85. Torgerson, P.R. (2013). The emergence of echinococcosis in central Asia. *Parasitology*, 140, 1667-1673.
86. Kotwa J.D, Isaksson, M., Jardine, C.M., Campbell, G.D., Berke, O., Pearl, D.L., Mercer, N.J., Osterman-Lind, E., Peregrin A.S. (2019). *Echinococcus multilocularis*. Infection, Southern Ontario, Canada. *Emerging Infectious Diseases* 25. 265

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Jekaterina Ovtsinnikova,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose
Alveokoki (*Echinococcus multilocularis*) globaalne levik ja geneetiline mitmekesisus,
mille juhendaja on Urmas Saarma,

reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.

2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 3.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Jekaterina Ovtsinnikova

02.06.2020