

DOI: 10.21802/artm.2026.2.38.107
УДК 616-091.8-092:616-07

ГІГАНТСЬКІ БАГАТОЯДЕРНІ КЛІТИНИ: МОРФОГЕНЕЗ, МОРФОЛОГІЧНІ ТИПИ ТА ДІАГНОСТИЧНА ІНТЕРПРЕТАЦІЯ

В.Т. Рибак¹, О.І. Ханенко¹, С.Р. Кіндратів¹, З.Я. Гурик¹, Е.О. Кіндратів*¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра патологічної анатомії, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0009-0002-2650-5333, e-mail: rybak_Vi@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0006-3447-0571, e-mail: khanenko_Ole@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0009-0009-8281-4166, e-mail: kindrativ_Se@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0003-1226-9202, Scopus ID: 60130910000, e-mail: zghuryk@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: 0000-0002-3894-8484, Scopus ID: 57225206973, e-mail: ekindrativ@ifnmu.edu.ua

*Автор-кореспондент: ekindrativ@ifnmu.edu.ua

Резюме. У статті представлено систематизований огляд сучасних даних щодо гігантських багатоядерних клітин (ГБК) як значущого морфологічного феномену в патології людини. Висвітлено їх патогенетичну та діагностичну роль у контексті хронічного запалення, гранульоматозних реакцій, неопластичних і вірус-асоційованих процесів.

Актуальність роботи зумовлена необхідністю коректної інтерпретації ГБК у світлі їх морфологічної подібності при запальних, реактивних, неопластичних та вірус-асоційованих процесах.

Мета роботи – систематизувати літературні дані щодо морфогенезу, морфологічних типів і принципів діагностичної інтерпретації ГБК. Проведено аналіз публікацій із баз PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar з акцентом на морфологічні, патогенетичні та клініко-діагностичні аспекти. Показано, що формування ГБК реалізується двома основними механізмами: синцитіальним (злиття макрофагів) та полікаріоцитарним (порушення цитокінезу). Описано ключові морфологічні варіанти – клітини типу Лангханса, клітини стороннього тіла, клітини Тутона, а також їх зв'язок із тканинним складом і характером патологічного чинника. Окрему увагу приділено морфологічним пасткам, зокрема диференціації реактивних ГБК із пухлинними багатоядерними клітинами, вірусними симпластами та фізіологічними багатоядерними клітинами.

Наголошено, що наявність ГБК не має самостійного діагностичного значення і потребує комплексної оцінки з урахуванням архітекtonіки ураження, клітинного складу, ядерної атипії та проліферативної активності. Систематизований морфологічний підхід сприяє підвищенню точності патоморфологічної діагностики та зменшенню ризику інтерпретаційних помилок. Такий підхід також дозволяє краще зрозуміти механізми формування клітинної відповіді тканин при різних патологічних процесах і підвищує інформативність морфологічного аналізу.

Ключові слова: гігантські багатоядерні клітини, морфогенез, морфологічні типи, диференційна діагностика, патоморфологія.

Вступ. У сучасній патології дедалі більшого значення набуває інтерпретація морфологічних маркерів як відображення клітинних, імунологічних та молекулярних механізмів захворювань. Попри активний розвиток молекулярно-генетичних та імуногістохімічних методів дослідження, саме гістоморфологічний аналіз залишається базовим і незамінним етапом первинної діагностичної оцінки тканин, особливо при хронічних запальних і гранульоматозних процесах [1]. Морфологічні ознаки, виявлені при світловій мікроскопії, не лише забезпечують нозологічну орієнтацію, але й відображають характер і тривалість імунної відповіді, взаємодію клітин та динаміку патологічного процесу.

Серед морфологічних феноменів, що мають особливу діагностичну та патогенетичну цінність, провідне місце посідають гігантські багатоядерні клітини (ГБК). Їх виявлення у тканинних біоптатах асоціюється із хронічною імунною активацією, персистенцією ушкоджувального чинника та розвитком гранульоматозного або реактивного запалення [2, 3]. У сучасних оглядах ГБК розглядаються не лише як

морфологічний маркер, але і як активний клітинний компонент, залучений до регуляції локальної тканинної відповіді.

Гігантські багатоядерні клітини є спеціалізованим клітинним феноменом, що формується переважно шляхом злиття клітин макрофагального ряду або внаслідок порушення цитокінезу з накопиченням кількох ядер у спільній цитоплазмі [4, 5]. Більшість ГБК походять із моноцитарно-макрофагальної лінії та реалізують свої функції в межах клітинно-опосередкованої імунної відповіді [6]. Їх поява відображає адаптивну реакцію тканин на тривалу присутність інфекційного агента, стороннього матеріалу або ендогенного антигену, що не може бути елімінований стандартними механізмами фагоцитозу [7].

Сучасні експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що формування ГБК є активним, регульованим і багатоступеневим процесом [3]. Воно реалізується за участю цитокінів, зокрема IL-4 та IL-13, мембранних рецепторів, молекул клітинної адгезії та супроводжується перебудовою цитоскелету макрофагів [8, 9]. Показано, що механізми макрофагального

злиття мають спільні риси із фагоцитозом і асоційовані із залученням ендоплазматичного ретикулу. Водночас фенотип ГБК є гетерогенним і значною мірою визначається тканинним складом, локалізацією та характером патологічного процесу [10].

Класично гігантські багатоядерні клітини розглядаються як один із ключових морфологічних компонентів гранульоматозного запалення [1]. Вони є характерною гістологічною ознакою туберкульозу, саркоїдозу, грибкових інфекцій, а також реакцій на стороннє тіло [10, 11]. У випадках імплантації біоматеріалів ГБК беруть участь у формуванні фіброзної капсули, ремоделюванні тканин та регуляції локальної запальної відповіді.

Останні роки значно розширили уявлення про функціональну роль ГБК у патології людини. Показано, що вони можуть впливати на процеси тканинного ремоделювання, фіброгенезу та взаємодію з клітинами строми, а також брати участь у формуванні патологічного вогнища при хронічних запальних і пухлиноподібних процесах [10, 12]. У дерматопатології морфологічні та фенотипові особливості ГБК у складі гранульом розглядаються як потенційні маркери патогенетичних відмінностей між різними нозологіями [1, 13, 14].

Водночас, незважаючи на значну кількість публікацій, у клінічній і морфологічній практиці зберігається потреба в систематизованому узагальненні морфологічних типів гігантських багатоядерних клітин, механізмів їх формування та принципів диференційної діагностики патологічних процесів за їх наявності. Особливо актуальним є розмежування ГБК запального, реактивного та неопластичного генезу.

Мета дослідження – узагальнити та систематизувати сучасні літературні дані щодо морфогенезу, морфологічних типів і діагностичного значення гігантських багатоядерних клітин у патології людини з акцентом на принципі диференційної діагностики патологічних процесів.

Об'єкт і методи дослідження. Для підготовки оглядової статті проаналізовано сучасні наукові публікації, присвячені морфогенезу, морфологічним типам та діагностичному значенню гігантських багатоядерних клітин у патології людини. Пошук літературних джерел здійснювали в електронних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar.

До аналізу включали публікації англійською мовою, що містили морфологічний опис гігантських багатоядерних клітин, дані щодо патогенетичних механізмів їх утворення та клініко-діагностичного значення. Основу вибірки склали сучасні огляди та оригінальні дослідження за період 2015–2026 років, тоді як ранні публікації слугували базою для опису фундаментальних характеристик ГБК. Критеріями виключення стали публікації з недостатнім морфологічним описом клітин, роботи без чіткої верифікації клітинного походження, дубльовані повідомлення, тези без повного тексту, а також джерела з обмеженою науковою достовірністю. Дослідження неопластичних або поліплоїдних форм як окремих об'єктів не розглядалися, проте використовувалися як порівняльний матеріал під час диференційного аналізу ГБК макрофагального походження.

Результати дослідження та їх обговорення.

Морфогенез гігантських багатоядерних клітин. ГБК формуються як відповідь тканин на тривалий, персистуючий патологічний стимул, що не може бути елімінований стандартними механізмами клітинного імунітету. Їх поява відображає особливий адаптивний шлях макрофагальної відповіді, спрямований на локалізацію, ізоляцію або структурну перебудову патологічного вогнища. У сучасних уявленнях ГБК розглядаються не лише як морфологічний маркер хронічного процесу, а як функціонально активні клітини, залучені до імунної регуляції, ремоделювання тканин та формування гранульом [7, 15].

Незважаючи на фенотипову подібність, механізми формування ГБК є гетерогенними. Узагальнено виділяють два принципово різні шляхи їх утворення – злиття мононуклеарних клітин (синцитіальний механізм) та порушення клітинного циклу з відсутністю цитокінезу (полікаріоцитарний механізм).

Розмежування цих механізмів має важливе діагностичне значення, оскільки тісно пов'язане з типом патологічного процесу [10, 16, 17].

Синцитіальний механізм є найбільш поширеним шляхом формування ГБК і реалізується шляхом активного злиття кількох мононуклеарних клітин, переважно макрофагів. Цей процес відбувається в умовах тривалої активації вродженого імунітету та супроводжується змінами експресії мембранних рецепторів, молекул клітинної адгезії та цитоскелетної перебудови [7]. Синцитіальні ГБК є характерним компонентом гранульоматозного запалення, реакції на стороннє тіло, хронічних інфекційних процесів із персистенцією антигену. Морфологічно такі клітини зазвичай мають велику об'ємну цитоплазму та множинні ядра, які часто розташовуються периферійно або у вигляді кільця. Саме цей тип ГБК найчастіше описується у класичних гранульомах і в реакціях на біоматеріали, де злиття макрофагів розглядається як адаптивна відповідь на неможливість повноцінного фагоцитозу великорозмірного або інертного субстрату [18].

Сучасні дослідження підкреслюють, що синцитіальний морфогенез є активно регульованим процесом, а не пасивним наслідком запалення, і залежить від локального мікросередовища, типу стимулу та тривалості імунної відповіді [7].

Полікаріоцитарний механізм формування ГБК пов'язаний із багаторазовими поділами ядра без подальшого цитокінезу, що призводить до накопичення кількох ядер в одній клітині. На відміну від синцитіального типу, цей шлях не передбачає злиття окремих клітин і відображає внутрішньоклітинні порушення регуляції клітинного циклу. Такий механізм частіше спостерігається у пухлинних процесах, при вірус-індукованих клітинних змінах, у випадках тяжких дегенеративних або цитопатичних уражень. Морфологічно полікаріоцитарні ГБК характеризуються варіабельною кількістю ядер, які можуть мати різні розміри, форму та хаотичне розташування в цитоплазмі. Подібні особливості розглядаються як прояв клітинної нестабільності та порушення контрольних точок мітозу [19-22].

У діагностичній практиці важливо враховувати, що полікаріоцитарний тип ГБК менш специфічний для гранульоматозного запалення і потребує ретельної кореляції з клінічними та гістологічними

даними для виключення неопластичного або вірусного генезу.

Морфологічні типи гігантських багатоядерних клітин.

ГБК демонструють виражену морфологічну варіабельність. Їх мікроскопічні особливості зумовлені характером патологічного процесу, стадією запалення та специфікою тканинної організації. У практиці патологічної анатомії виділяють кілька умовних морфологічних типів ГБК, що мають діагностичне значення та полегшують інтерпретацію гістологічних препаратів, а саме гігантські клітини типу Лангханса, гігантські клітини стороннього тіла, ксантоматозні та пінисті гігантські клітини.

Гігантські клітини типу Лангханса характеризуються впорядкованим розташуванням ядер по периферії клітини у вигляді підкови або кільця. Цитоплазма зазвичай помірно еозинофільна, однорідна, без виражених вакуоль або включень. Периферійне розташування ядер є морфологічною ознакою, але не абсолютним критерієм – у межах одного препарату можуть спостерігатися перехідні форми. Цей морфологічний варіант найчастіше асоціюється з гранульоматозним запаленням, зокрема при туберкульозі, саркоїдозі та інших хронічних специфічних інфекціях [17, 23, 24].

Сучасні імуноморфологічні дослідження показують, що поява клітин Лангханса відображає координовану клітинно-опосередковану імунну відповідь з участю CD4⁺ Т-лімфоцитів та макрофагів, які взаємодіють у межах гранульоматозного запалення. Такі клітини виконують не лише структурну, але й регуляторну функцію, підтримуючи хронічне запалення та стабільність гранульоми [24]. Крім класичних механізмів активації макрофагів, було показано, що індукція формування клітин Лангханса включає імунomodуючі шляхи, зокрема дію IL-15, який стимулює їх появу у взаємодії із Т-клітинами та синтез IFN- γ [25]. Клітини Лангханса відіграють активну роль у місцевій імунній відповіді завдяки секретії хемокинів CXCL1 та CXCL2 у відповідь на мікобактеріальну інфекцію [26].

Гігантські клітини стороннього тіла відрізняються від клітин Лангханса хаотичним, нерівномірним розташуванням ядер у цитоплазмі. Ядра можуть бути розміщені центрально або дифузно, без чіткої організації. Цитоплазма часто об'ємна, може містити фагоцитований матеріал або оптично прозорі включення. Цей тип ГБК формується у відповідь на великі, нерозчинні або інертні частки, які не можуть бути еліміновані поодинокими макрофагами. Їх виявляють при реакціях на сторонні тіла, імпланти, шовний матеріал, кристалічні або мінеральні відкладення [27-29].

У певних патологічних умовах багатоядерні клітини набувають виражених ліпідних включень у цитоплазмі, що надає їй характерного пінистого вигляду. До таких морфологічних варіантів належать клітини Тутона, які розглядають як ксантоматозний тип багатоядерних клітин. Вони характеризуються центральним кільцеподібним розташуванням ядер, що оточують невелику ділянку гомогенної еозинофільної цитоплазми, тоді як периферична частина клітини має пінистий або вакуолізований вигляд внаслідок накопичення ліпідів. Формування таких клітин пов'язане з активним фагоцитозом ліпидовмісних структур та

локальними порушеннями ліпідного метаболізму в умовах хронічного запалення. Клітини Тутона найчастіше спостерігаються при ксантоматозних і ксантогранульоматозних процесах шкіри та м'яких тканин [30, 31].

Водночас слід диференціювати клітини Тутона від пінистих макрофагів (foam cells), які формуються переважно в умовах атеросклеротичного ушкодження та характеризуються внутрішньоцитоплазматичним накопиченням ліпідів без обов'язкового формування впорядкованої ядерної архітекtonіки [32, 33].

Окремо описані багатоядерні клітини жирової тканини, що беруть участь у деградації адипоцитів та мають спеціалізовану метаболічну функцію; вони морфологічно можуть нагадувати пінисті ГБК, однак відрізняються тканинним контекстом і функціональною спрямованістю [34].

Таким чином, ксантоматозні та пінисті варіанти багатоядерних клітин потребують обережної інтерпретації з урахуванням тканинного контексту, метаболічних умов та характеру запального процесу.

Морфологічні пастки. Наявність багатоядерних клітин у гістологічному препараті не завжди свідчить про формування гігантських багатоядерних клітин (ГБК) у класичному патоморфологічному розумінні. У низці патологічних і фізіологічних станів спостерігаються клітинні утворення, які морфологічно нагадують ГБК, однак відрізняються за походженням, механізмами формування та діагностичним значенням. Усвідомлення цих відмінностей є принципово важливим для уникнення діагностичних помилок.

У злоякісних новоутвореннях різного гістогенезу можуть виявлятися великі багатоядерні клітини з вираженим ядерним поліморфізмом, гіперхромією та атиповими мітозами. Такі клітини не формуються шляхом злиття макрофагів, а є наслідком порушення мітотичного циклу, дефектів цитокінезу та геномної нестабільності, що призводить до утворення поліплоїдних гігантських пухлинних клітин [35, 36]. У деяких карциномах описана реактивна багатоядерність у межах пухлинного росту, що також потребує диференційної інтерпретації [37]. На відміну від ГБК запального генезу, пухлинні багатоядерні клітини не мають макрофагального походження та є проявом анаплазії.

При деяких вірусних інфекціях формуються багатоядерні клітинні симпласти, що виникають унаслідок вірус-індукованого злиття клітинних мембран або порушення клітинного поділу, зокрема респіраторно-синцитіальний вірус індукує утворення синцитіїв через активацію вірусного білка злиття [38, 39]. Морфологічно такі структури можуть супроводжуватися щільним скупченням ядер, появою внутрішньоядерних або внутрішньоцитоплазматичних включень та залежать від тканинного походження інфікованих клітин, що було продемонстровано при кору та цитомегаловірусній інфекції [40, 41]. Незважаючи на морфологічну подібність до ГБК, вірусні симпласти не мають макрофагальної природи та не є компонентом класичного хронічного гранульоматозного запалення.

У деяких тканинах за умов тяжкого ушкодження або порушення регуляції клітинного циклу можуть формуватися полікаріоцитарні клітини, що

містять кілька ядер у межах однієї цитоплазми. Їх поява пов'язана з порушенням цитокінезу, повторними мітозами без завершеного клітинного поділу або дефектами каріокінезу [42, 43]. Сучасні дослідження також вказують на роль клітинного стресу та патологічних сигнальних шляхів у формуванні поліплеклярних клітин [10]. Такі клітини можуть імітувати ГБК, однак не є результатом макрофагального злиття та не мають притаманної їм функціональної спеціалізації.

Окрему групу становлять фізіологічні багатоядерні клітини, зокрема остеокласти, що беруть участь у ремоделюванні кісткової тканини. Незважаючи на спорідненість із моноцитарно-макрофагальною лінією і наявність кількох ядер, ці клітини формуються в межах нормальних фізіологічних процесів, мають чітко визначену резорбтивну функцію та не є маркером патологічного запалення [44].

Підходи до диференційної оцінки гігантських багатоядерних клітин. ГБК не є самостійним діагностичним критерієм і потребують комплексної морфологічної оцінки з урахуванням архітекtonіки ураження, клітинного складу інфільтрату та ознак проліферативної активності. Ключовими компонентами такої оцінки є:

1. Оцінка архітекtonіки вогнища. Першочерговим етапом є визначення загальної структурної організації ураження, зокрема наявності сформованої гранульоми, характеру некрозу (казеозний або неказеозний), ознак фіброзу чи реактивної перебудови стромы, типу росту (деструктивний або інфільтративний). Саме архітекtonіка ураження, а не морфологічні особливості окремих ГБК, визначає нозологічний напрям діагностичного пошуку.

2. Визначення клітинного походження багатоядерних клітин. Необхідно встановити, чи мають виявлені ГБК макрофагальне походження (як прояв реактивної відповіді), чи належать до епітеліальних або мезенхімальних клітин у межах неопластичного процесу, або ж є результатом вірус-індукованих змін. Важливими орієнтирами при цьому є ступінь ядерної атипії, характер цитоплазми та взаємозв'язок із навколишнім клітинним складом.

3. Оцінка проліферативної активності. Реактивні ГБК, як правило, не демонструють вираженої мітотичної активності. Натомість наявність численних атипичних мітозів або високого проліферативного індексу свідчить на користь неопластичного процесу та потребує відповідної діагностичної настороженості.

4. Типові діагностичні помилки. До найпоширеніших помилок належать: гіпердіагностика гранульоматозного запалення лише на підставі виявлення ГБК, хибна інтерпретація пухлинних багатоядерних клітин як реактивних, ігнорування вірус-асоційованих цитопатичних змін, що морфологічно імітують ГБК.

Практичні аспекти інтерпретації гігантських багатоядерних клітин.

У практичній роботі патолога виявлення ГБК не повинно автоматично спрямовувати діагностичний пошук у бік гранульоматозного або неопластичного процесу. Насамперед необхідно оцінити, чи є ГБК центральним компонентом ураження, чи лише супутньою реактивною знахідкою, що відображає тривалий або персистуючий характер ушкодження тканини.

Важливим є поетапний підхід до інтерпретації. Після визначення архітекtonіки вогнища доцільно з'ясувати клітинне походження багатоядерних структур, зіставити їх із навколишнім клітинним складом та оцінити ступінь ядерної атипії. У більшості реактивних станів ГБК не демонструють проліферативної активності та не порушують загальну тканинну організацію, тоді як у межах неопластичних процесів вони поєднуються з ознаками анаплазії та інфільтративного росту.

У сумнівних випадках доцільним є застосування імуногістохімічних досліджень, зокрема маркерів макрофагального походження (CD68, CD163), для підтвердження реактивної природи гігантських багатоядерних клітин, а також епітеліальних або мезенхімальних маркерів для виключення неопластичного процесу. Оцінка проліферативної активності за допомогою Ki-67 може бути корисною при диференціації реактивних і пухлинних багатоядерних клітин.

Не менш важливо враховувати клінічні дані та локалізацію процесу. Одна й та сама морфологічна знахідка може мати різне діагностичне значення залежно від органа, віку пацієнта та характеру клінічного перебігу. Інтеграція морфологічних і клінічних параметрів забезпечує найбільш обґрунтований патоморфологічний висновок.

Висновки:

1. Гігантські багатоядерні клітини є важливим морфологічним феноменом, що відображає різні механізми клітинної відповіді, включно зі злиттям клітин моноцитарно-макрофагального походження, порушенням цитокінезу та вірус-індукованими змінами.
2. Наявність гігантських багатоядерних клітин у гістологічному препараті не має самостійного діагностичного значення та потребує обов'язкової оцінки в поєднанні з архітекtonікою ураження, клітинним складом інфільтрату та ознаками тканинної перебудови.
3. Морфологічна подібність гігантських багатоядерних клітин при запальних, реактивних, неопластичних і вірус-асоційованих процесах зумовлює необхідність чіткого розмежування їх за клітинним походженням і механізмом формування.
4. Відмежування реактивних макрофагальних гігантських багатоядерних клітин від пухлинних багатоядерних клітин ґрунтується на аналізі ядерної атипії, проліферативної активності та характеру тканинної організації і є ключовим для запобігання діагностичним помилкам.
5. Систематизований морфологічний підхід до інтерпретації гігантських багатоядерних клітин підвищує точність патоморфологічної діагностики та сприяє коректному нозологічному трактуванню патологічних процесів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Заява про доступність даних: Дані, що підтверджують результати цього дослідження, доступні у автора-кореспондента за обґрунтованим запитом.

References:

1. Aróstegui Aguilar J, Diago A, Carrillo Gijón R, Fernández Figueras M, Fraga J, García Herrera A, et

- al. Granulomas in Dermatopathology: Principal Diagnoses - Part 1. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021 Apr; 20:S0001-7310(21)00139-3. English, Spanish. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.04.002>
2. Barbeck M, Booms P, Unger R, Hoffmann V, Sader R, Kirkpatrick CJ, et al. Multinucleated giant cells in the implant bed of bone substitutes are foreign body giant cells-New insights into the material-mediated healing process. *J Biomed Mater Res A*. 2017 Apr; 105(4):1105-1111. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36006>
 3. Eslami-Kaliji F, Hedayat Nia N, Lakey JRT, Smink AM, Mohammadi M. Mechanisms of Foreign Body Giant Cell Formation in Response to Implantable Biomaterials. *Polymers*. 2023; 15(5):1313. <https://doi.org/10.3390/polym15051313>
 4. Brodbeck WG, Anderson JM. Giant cell formation and function. *Curr Opin Hematol*. 2009 Jan; 16(1):53-7. <https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e32831ac52e>
 5. Holt DJ, Grainger DW. Multinucleated giant cells from fibroblast cultures. *Biomaterials*. 2011 Jun; 32(16):3977-87. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.02.021>
 6. Lösslein AK, Lohrmann F, Scheuermann L, Gharun K, Neuber J, Kolter J, et al. Monocyte progenitors give rise to multinucleated giant cells. *Nat Commun*. 2021 Apr 1; 12(1):2027. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22103-5>
 7. Anderson JM, Rodriguez A, Chang DT. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol*. 2008 Apr; 20(2):86-100. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004>
 8. Helming L, Gordon S. Macrophage fusion induced by IL-4 alternative activation is a multistage process involving multiple target molecules. *Eur J Immunol*. 2007 Jan; 37(1):33-42. <https://doi.org/10.1002/eji.200636788>
 9. Sabe H, Yahara Y, Ishii M. Cell fusion dynamics: mechanisms of multinucleation in osteoclasts and macrophages. *Inflamm Regen*. 2024 Nov 27; 44(1):49. <https://doi.org/10.1186/s41232-024-00360-3>
 10. Ahmadzadeh K, Vanoppen M, Rose CD, Matthys P, Wouters CH. Multinucleated Giant Cells: Current Insights in Phenotype, Biological Activities, and Mechanism of Formation. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Apr 11; 10:873226. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.873226>
 11. Ceccato J, Gualtierio G, Piazza M, Carraro S, Buso H, Felice C, et al. Shaping Rare Granulomatous Diseases in the Lab: How New Models Are Changing the Game. *Cells*. 2025;14(4):293. <https://doi.org/10.3390/cells14040293>
 12. Converse A, Perry MJ, Dipali SS, Isola JVV, Kelly EB, Varberg JM, et al. Multinucleated giant cells are hallmarks of ovarian aging with unique immune and degradation-associated molecular signatures. *bioRxiv [Preprint]*. 2024 Dec; 5:2024.12.03.626649. <https://doi.org/10.1101/2024.12.03.626649>
 13. Trout KL, Holian A. Multinucleated giant cell phenotype in response to stimulation. *Immunobiology*. 2020 May; 225(3):151952. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151952>
 14. Hayat ZG, Civriz AH, Solak B. Clinical and Histopathological Characteristics of Granuloma Annulare: Significance of Giant Cells and Systemic Inflammatory Markers. *Diagnostics (Basel)*. 2026 Jan 1; 16(1):117. <https://doi.org/10.3390/diagnostics16010117>
 15. McNally AK, Anderson JM. Macrophage fusion and multinucleated giant cells of inflammation. *Adv Exp Med Biol*. 2011; 713:97-111. https://doi.org/10.1007/978-94-007-0763-4_7
 16. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2017 Feb 10; 7:1-12. <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2017.02.001>
 17. Brooks PJ, Glogauer M, McCulloch CA. An Overview of the Derivation and Function of Multinucleated Giant Cells and Their Role in Pathologic Processes. *Am J Pathol*. 2019 Jun; 189(6):1145-1158. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.02.006>
 18. Sheikh Z, Brooks PJ, Barzilay O, Fine N, Glogauer M. Macrophages, Foreign Body Giant Cells and Their Response to Implantable Biomaterials. *Materials (Basel)*. 2015 Aug 28; 8(9):5671-5701. <https://doi.org/10.3390/ma8095269>
 19. Leroy H, Han M, Wootum M, Bracq L, Bouchet J, Xie M, et al. Virus-Mediated Cell-Cell Fusion. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 17; 21(24):9644. <https://doi.org/10.3390/ijms21249644>
 20. Stadlmann S, Hein-Kuhnt R, Singer G. Viropathic multinuclear syncytial giant cells in bronchial fluid from a patient with COVID-19. *J Clin Pathol*. 2020 Sep; 73(9):607-608. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206657>
 21. Zhang H, Ma H, Yang X, Fan L, Tian S, Niu R, et al. Cell Fusion-Related Proteins and Signaling Pathways, and Their Roles in the Development and Progression of Cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Feb 1; 9:809668. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.809668>
 22. Hazra S, Kalyan Dinda S, Kumar Mondal N, Hossain SR, Datta P, Yasmin Mondal A, et al. Giant cells: multiple cells unite to survive. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Sep 5; 13:1220589. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1220589>
 23. Kumar SN, Prasad TS, Narayan PA, Muruganandhan J. Granuloma with langhans giant cells: An overview. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013 Sep; 17(3):420-3. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.125211>
 24. Weeratunga P, Moller DR, Ho LP. Immune mechanisms of granuloma formation in sarcoidosis and tuberculosis. *J Clin Invest*. 2024 Jan 2; 134(1):e175264. <https://doi.org/10.1172/jci175264>
 25. Wang H, Jiang H, Teles RMB, Chen Y, Wu A, Lu J, et al. Cellular, Molecular, and Immunological Characteristics of Langhans Multinucleated Giant Cells Programmed by IL-15. *J Invest Dermatol*. 2020 Sep; 140(9):1824-1836.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.01.026>
 26. Jiang Y, Jiang H, Zou Y, Wang Z, Gan T, Zeng R, et al. Langhans giant cells regulate cutaneous immune responses during mycobacterial infection through CXCL1/CXCL2 secretion. *Int Immunopharmacol*. 2025 Apr 16; 152:114447. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114447>
 27. Gupta G, Athanikar SB, Pai VV, Naveen KN. Giant cells in dermatology. *Indian J Dermatol*. 2014 Sep; 59(5):481-4. doi.org/10.4103/0019-5154.139887

28. Csuka DA, Ha J, Hanna AS, Kim J, Phan W, Ahmed AS, et al. Foreign body granuloma development after calcium hydroxylapatite injection for stress urinary incontinence: A literature review and case report. *Arab J Urol.* 2022 Nov 15; 21(2):118-125. <https://doi.org/10.1080/2090598x.2022.2146859>
29. Shimoyama K, Kanzaki G, Okubo A, Nakashima A, Sakurai K, Maruyama Y, et al. Foreign body granuloma with crystals, recurrent kidney stones, in a patient with adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *QJM.* 2023 Jul 28; 116(7):536-537. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcad037>
30. Peirano D, Donoso F, Vargas S, Hidalgo L, Feuerhake T, Scope A, et al. Visualizing Touton Giant Cells Under Reflectance Confocal Microscopy in Two Cases of Juvenile Xanthogranuloma. *Dermatol Pract Concept.* 2023 Apr 1; 13(2):e2023137. <https://doi.org/10.5826/dpc.1302a137>
31. Palmisano G, Cappilli S, Bocchino E, Di Stefani A, Peris K. Skin Imaging of Juvenile Xanthogranuloma: In Vivo Diagnosis by Line-Field Confocal Optical Coherence Tomography. *Pediatr Dermatol.* 2025 Mar-Apr; 42(2):417-419. doi.org/10.1111/pde.15786
32. Ijaz A, Yarlagadda B, Orecchioni M. Foamy macrophages in atherosclerosis: unraveling the balance between pro- and anti-inflammatory roles in disease progression. *Front Cardiovasc Med.* 2025 May 2; 12:1589629. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1589629>
33. Ai J, Tang X, Zhou Y, Mao B, Zhang Q, Zhao J, et al. New insights into foam cells in atherosclerosis. *Cardiovasc Res.* 2025 Dec 9; 121(15):2334-2346. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaf202>
34. Braune J, Lindhorst A, Fröba J, Hobusch C, Kovacs P, Blüher M, et al. Multinucleated Giant Cells in Adipose Tissue Are Specialized in Adipocyte Degradation. *Diabetes.* 2021 Feb; 70(2):538-548. <https://doi.org/10.2337/db20-0293>
35. Temaj G, Saha S, Chichiarelli S, Telkoparan-Akillilar P, Nuhii N, Hadziselimovic R, et al. Polyploid giant cancer cells: Underlying mechanisms, signaling pathways, and therapeutic strategies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2025 Sep; 213:104802. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104802>
36. Ogawa Y, Fisher L, Matsumoto T. The Impact of Polyploid Giant Cancer Cells: The Root of Stress Resilience. *Cancer Sci.* 2025 Nov; 116(11):2949-2958. <https://doi.org/10.1111/cas.70191>
37. Santos HBP, Miguel MCDC, Pinto LP, Gordón-Núñez MA, Alves PM, Nonaka CFW. Multinucleated giant cell reaction in lower lip squamous cell carcinoma: a clinical, morphological, and immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med.* 2017 Oct; 46(9):773-779. <https://doi.org/10.1111/jop.12565>
38. Song Q, Zhu H, Qiu M, Cai J, Hu Y, Yang H, et al. A new mechanism of respiratory syncytial virus entry inhibition by small-molecule to overcome K394R-associated resistance. *mBio.* 2024 Sep 11; 15(9):e0138524. <https://doi.org/10.1128/mbio.01385-24>
39. Edmonds K, Dutch R. Respiratory Syncytial Virus Fusion Activity Syncytia Assay. *Methods Mol Biol.* 2025; 2948:73-83. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4666-3_5
40. Tajima M, Kudow S. Morphology of the Warthin-Finkeldey giant cells in monkeys with experimentally induced measles. *Acta Pathol Jpn.* 1976 May; 26(3):367-80. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1976.tb00886.x>
41. Poncet D, Pauleau AL, Szabadkai G, Voza A, Scholz SR, Le Bras M, et al. Cytopathic effects of the cytomegalovirus-encoded apoptosis inhibitory protein vMIA. *J Cell Biol.* 2006 Sep 25; 174(7):985-96. <https://doi.org/10.1083/jcb.200604069>
42. Normand G, King RW. Understanding cytokinesis failure. *Adv Exp Med Biol.* 2010; 676:27-55. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6199-0_3
43. Lordier L, Pan J, Naim V, Jalil A, Badirou I, Rameau P, et al. Presence of a defect in karyokinesis during megakaryocyte endomitosis. *Cell Cycle.* 2012 Dec 1; 11(23):4385-9. <https://doi.org/10.4161/cc.22712>
44. Halper J, Dolfi B, Ivanov S, Madel MB, Blin-Wakkach C. Macrophages and osteoclasts: similarity and divergence between bone phagocytes. *Front Immunol.* 2025 Oct 8; 16:1683872. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1683872>

UDC 616-091.8-092:616-07

**GIANT MULTINUCLEATED CELLS:
MORPHOGENESIS, MORPHOLOGICAL TYPES,
AND DIAGNOSTIC INTERPRETATION**V.T. Rybak¹, O.I. Khanenko¹, S.R. Kindrativ¹,
Z.Ya. Guryk¹, E.O. Kindrativ*¹¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Pathological Anatomy,
Ivano-Frankivsk, Ukraine**ORCID ID: 0009-0002-2650-5333,
e-mail: rybak_Vi@ifnmu.edu.ua**ORCID ID: 0009-0006-3447-0571,
e-mail: khanenko_Ole@ifnmu.edu.ua**ORCID ID: 0009-0009-8281-4166,
e-mail: kindrativ_Se@ifnmu.edu.ua**ORCID ID: 0000-0003-1226-9202,
Scopus ID: 60130910000,
e-mail: zghuryk@ifnmu.edu.ua**ORCID ID: 0000-0002-3894-8484,
Scopus ID: 57225206973,
e-mail: ekindrativ@ifnmu.edu.ua***Corresponding author: ekindrativ@ifnmu.edu.ua*

Abstract. This article presents a structured review of contemporary data on giant multinucleated cells (GMCs) as a significant morphological phenomenon in human pathology. Their pathogenetic and diagnostic relevance is highlighted in the context of chronic inflammation, granulomatous reactions, neoplastic conditions, and virus-associated processes. The relevance of this review is underscored by the fact that, despite substantial advances in immunohistochemical and molecular genetic techniques, histomorphological analysis remains the cornerstone of primary diagnostic evaluation, particularly in chronic inflammatory and granulomatous lesions. The identification of GMCs in biopsy specimens is frequently associated with persistence of a pathogenic stimulus, prolonged immune activation, and reactive tissue remodeling.

However, their morphological similarity across diverse pathological conditions poses a risk of diagnostic misinterpretation.

The aim of this study was to systematize the literature regarding the morphogenesis, morphological variants, and principles of diagnostic interpretation of GMCs. Publications indexed in PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar were analyzed with emphasis on morphological, pathogenetic, and clinicopathological aspects.

Two principal mechanisms of GMC formation are summarized. The syncytial mechanism involves active fusion of cells of the macrophage lineage under conditions of chronic immune stimulation and is accompanied by cytoskeletal reorganization, altered expression of adhesion molecules, and cytokine-mediated regulation. The polykarionic mechanism is associated with impaired cytokinesis and repeated nuclear division without cell separation, a process more commonly observed in neoplastic, virus-induced, or severe degenerative conditions. Distinguishing between these pathways is emphasized as diagnostically critical.

The main morphological variants of GMCs are described, including Langhans-type giant cells characterized by peripheral nuclear arrangement, foreign body giant cells with haphazard nuclear distribution, and Touton giant

cells exhibiting lipid-rich cytoplasmic vacuolization. Their typical associations with granulomatous inflammation, foreign body reactions, and lipid metabolism disturbances are outlined.

Particular attention is paid to morphological pitfalls, especially the differentiation of reactive macrophage-derived GMCs from multinucleated tumor cells, viral syncytia, and physiological multinucleated cells such as osteoclasts. It is stressed that the presence of GMCs does not constitute an independent diagnostic criterion and requires comprehensive evaluation incorporating lesion architecture, inflammatory cell composition, nuclear atypia, and proliferative activity. In diagnostically challenging cases, the application of immunohistochemical markers of macrophage lineage and proliferation indices is considered appropriate.

The proposed systematic morphological approach to the interpretation of GMCs contributes to improved accuracy of pathological diagnosis, optimization of differential diagnostic assessment, and reduction of interpretative errors in clinical practice.

Keywords: giant multinucleated cells, morphogenesis, morphological types, differential diagnosis, pathomorphology.



Copyright © В.Т. Рибак, О.І. Ханенко, С.Р. Кіндратів, З.Я. Гурик, Е.О. Кіндратів, 2026

Рукопис надійшов в редакцію: 24.02.2026 р.

Рукопис повернутий на доопрацювання: 03.03.2026 р.

Рукопис отриманий після доопрацювання: 16.03.2026 р.

Рукопис прийнятий до друку: 12.05.2026 р.