

Samodzielna Pracownia Biofarmacji

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

dr n. farm. Karol Franciszek Kramkowski

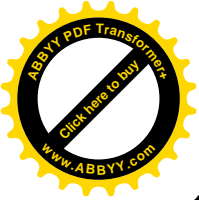
Dokumentacja o wszczęcie postępowania habilitacyjnego

w dziedzinie nauk farmaceutycznych

Załącznik 2:

AUTOREFERAT

Białystok, 2017



1. Imię i Nazwisko: **Karol Franciszek Kramkowski**, ur. 07.05.1979 r.

2. Miejsce pracy: Samodzielna Pracownia Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Adama Mickiewicza 2C; 15-222 Białystok. Tel: 513 218 808.

3. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej.

- **dyplom magistra farmacji:** Akademia Medyczna w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, rok 2003.

- **dyplom doktora nauk farmaceutycznych:** Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, rok 2008. Tytuł rozprawy: „Badania nad nowym szlakiem syntezy angiotensyny II w osoczu i płytkach krwi szczura.”

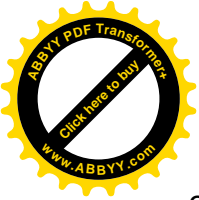
- **dyplom ukończenia studiów podyplomowych:** Wydział Nauk o Zwierzętach SGGW w Warszawie. „Zwierzęta laboratoryjne – hodowla, utrzymanie i użytkowanie”.

4. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

2002-2003: Asystent-stażysta, Zakład Farmakodynamiki, Akademia Medyczna w Białymstoku, jako student V roku Wydziału Farmaceutycznego.

2003-2011: Asystent, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

2011-2014: Adiunkt, Zakład Farmakodynamiki, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.



2014-2017: Adiunkt, Samodzielna Pracownia Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.):

Główny nurt mojej działalności naukowej dotyczy farmakoterapii dysfunkcji śródbłonna naczyniowego i płytek krwi. Realizuję to poprzez badanie kandydatów na nowe leki do stosowania w schorzeniach będących powikłaniami zaburzeń funkcji śródbłonna oraz poprzez badania nad mechanizmami działania już stosowanych leków o potencjalnym efekcie śródbłonkowym. Dodatkowo badam endogenne mechanizmy dysfunkcji śródbłonna i płytek krwi, które związane są głównie z zaburzeniami funkcjonowania układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), a także nowe substancje wpływające na krzepnięcie krwi.

Jestem pierwszym autorem lub współautorem 29 publikacji pełno tekstowych o łącznym współczynniku wpływu (IF) wynoszącym 62,734 i punktacji MNiSW wynoszącej 579 pkt, 79 streszczeń zjazdowych krajowych i międzynarodowych. Według bazy Web of Science moje prace cytowane były 302 razy (277 nie licząc autocytowań), a wskaźnik Hirsha wynosi 11 (dane z dn. 08.06.2017)¹.

Z mojego dorobku wyodrębniłem siedem prac dotyczących badań nad wpływem przekaźników gazowych takich jak tlenek węgla (CO) i tlenek azotu (NO) na procesy zakrzepowo-zatorowe u zwierząt laboratoryjnych oraz potencjalnego użycia donorów NO i CO jako leków poprawiających funkcję śródbłonna naczyniowego i hamujących płytki krwi.

Łączny IF tych prac wynosi 15,542, zaś punktacja MNiSW: 151 pkt.

¹ Szczegółowa analiza biblio metryczna zawarta jest w załączniku nr 4.



a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

„Badania właściwości przeciwplateletowych i przeciwzakrzepowych oraz działania śródbłonkowego substancji uwalniających tlenek węgla (CO) i tlenek azotu (NO) w modelach eksperymentalnych.”

b) (autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa),

1hab². **Kramkowski K**, Leszczyńska A, Przyborowski K, Proniewski B, Marcinczyk N, Rykaczewska U, Jarmoc D, Chabielska E, Chlopicki S. Short-term treatment with nitrate is not sufficient to induce in vivo anti-thrombotic effects in rats and mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2017; 390: 85-94.

*Charakter udziału habilitanta: zgromadzenie piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu wraz z komentarzem i wnioskami, wykonanie większości pracy eksperymentalnej.
Wkład w autorstwo: 65%.*

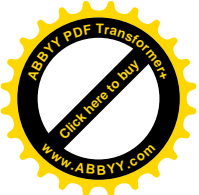
2hab. **Kramkowski K**, Leszczyńska A, Przyborowski K, Kamiński T, Rykaczewska U, Sitek B, Zakrzewska A, Proniewski B, Smolenski RT, Chabielska E, Buczek W, Chlopicki S. Role of xanthine oxidoreductase in the anti-thrombotic effects of nitrite in rats in vivo. *Platelets.* 2016; 27: 245-53.

*Charakter udziału habilitanta: zgromadzenie piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu wraz z komentarzem i wnioskami, wykonanie większości pracy eksperymentalnej.
Wkład w autorstwo 65%.*

3hab. **Kramkowski K**, Leszczyńska A, Buczek W. Pharmacological modulation of fibrinolytic response - *in vivo* and *in vitro* studies. *Pharmacol Rep.* 2015; 67: 695-703.

*Charakter udziału habilitanta: zgromadzenie piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu wraz z komentarzem i wnioskami, wykonanie większości pracy eksperymentalnej.
Wkład w autorstwo: 60%.*

² literami „hab.” oznaczone są publikacje z cyklu stanowiącego osiągnięcie naukowe wynikające z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 ze zm.)



4hab. **Kramkowski K**, Leszczynska A, Mogielnicki A, Chlopicki S, Fedorowicz A, Grochal E, Mann B, Brzoska T, Urano T, Motterlini R, Buczek W. Antithrombotic properties of water-soluble carbon monoxide-releasing molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 2149-57.

Charakter udziału habilitanta: zgromadzenie piśmiennictwa, wykonanie większości pracy eksperymentalnej, przygotowanie manuskryptu wraz z komentarzem i wnioskami. Wkład w autorstwo 70%.

5hab. Chlopicki S, Lomnicka M, Fedorowicz A, Grochal E, **Kramkowski K**, Mogielnicki A, Buczek W, Motterlini R. Inhibition of platelet aggregation by carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs): comparison with NO donors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2012; 385: 641-50.

Charakter udziału habilitanta: wykonanie fragmentu pracy eksperymentalnej, udział w przygotowaniu manuskryptu wraz z komentarzem i wnioskami. Wkład w autorstwo: 25%.

6hab. **Kramkowski K**, Kramkowska M. Czad - wróg czy przyjaciel? *Farmacja Polska.* 2010; 66: 544-8. Praca poglądowa.

Charakter udziału habilitanta: ustalenie założeń i planu manuskryptu, zgromadzenie piśmiennictwa, przygotowanie manuskryptu wraz z komentarzem i wnioskami. Wkład w autorstwo: 90%.

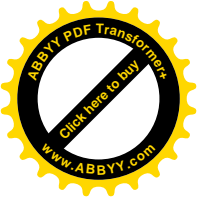
Więcej szczegółów na temat w/w prac znajduje się w załączniku nr 4: „Wykaz opublikowanych prac naukowych”.



c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Badania epidemiologiczne [www.natpol.pl] wskazują, że choroby układu sercowo-naczyniowego, których najbardziej niebezpiecznym powikłaniem są procesy zakrzepowo-zatorowe, stanowią 48% wszystkich przyczyn zgonów w Polsce. Podstawowe strategie nieinwazyjne stosowane w farmakoterapii tych schorzeń obejmują: hamowanie aktywności płytek krwi (np.: kwas acetylosalicylowy, ASA), hamowanie osocznego układu krzepnięcia (np.: heparyna frakcjonowana, doustne inhibitory trombiny), aktywację układu fibrynolitycznego (np.: rekombinowany t-PA,) oraz ochronę funkcji śródbłonka (np.: azotany organiczne), a w przypadku zawału mięśnia sercowego: także ekonomizację pracy serca (β -blokery). Niestety, wszystkie te leki posiadają wady, jakimi są działania niepożądane i przeciwwskazania, a przede wszystkim brak pożądanej skuteczności. W tym kontekście wielkie nadzieje niosą badania kliniczne wskazujące, że szczególnie skuteczne, zmniejszające śmiertelność całkowitą są leki poprawiające wydolność śródbłonka, takie jak ACE-Is czy statyny i ekonomizujące pracę serca, jak β -blokery. Jednak słaby wpływ na hemostazę w porównaniu do leków przeciwplatek i antykoagulantów powoduje, że odgrywają one rolę głównie w prewencji pierwotnej i wtórnej zawału serca czy udaru mózgu, nie zaś w bezpośredniej farmakoterapii incydentów zakrzepowo-zatorowych. Z drugiej strony, typowe leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekowe, z powodu braku korzystnego wpływu na śródbłonek naczyniowy, pozbawione są działania prewencyjnego i najczęściej, poza ASA, stosuje się je tylko w stanach nagłych. Z kolei wspomniane wcześniej azotany organiczne, z powodu rozwijającej się tolerancji nie nadają się do leczenia przewlekłego. Nie wykazano też w ich przypadku działania przedłużającego życie.

Brak wyraźnego postępu w zmniejszeniu zapadalności na choroby sercowo naczyniowe w Polsce i na świecie, a także znaczny odsetek śmiertelności wskutek ich powikłań, spowodował że nadrzędnym celem moich badań, jak też **celem naukowym wyodrębnionych prac jest poszukiwanie nowych substancji łączących w sobie działanie śródbłonkowe, przeciwplatekowe oraz profibrynolityczne, które staną się kandydatami na leki do stosowania w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia.**



W toku swoich badań cel ten zrealizowałem w dwóch aspektach:

1. Wykazanie *in vivo* skuteczności przeciwplatekcyjnej i przeciwzakrzepowej donorów tlenku węgla (CO-RMs, ang. *Carbon monOxide-Releasing Molecules*),
2. Wykazanie korzystnych właściwości śródbłonkowych i przeciwzakrzepowych nieorganicznych donorów tlenku azotu (NO).

Moje badania nad CO-RMs.

Dane literaturowe wskazują na CO jako na substancję o korzystnym działaniu śródbłonkowym i przeciwplatekcyjnym. Do czasu wprowadzenia związków, które w sposób kontrolowany uwalniają CO do układów biologicznych, niemożliwe było rozdzielenie przeciwplatekcyjnych i przeciwzakrzepowych właściwości CO od hipotensyjnego i toksycznego działania tej substancji [7hab]. Dotychczas, przede wszystkim w badaniach *in vitro*, wykazano że CO-RMs mogą wywierać korzystne działanie naczyniorozszerzające, cytoprotekcyjne, przeciwniedokrwienne, przeciwzapalne i ochronne w stosunku do śródbłonka, przy braku efektów toksycznych, co szczegółowo opisałem w publikacji poglądowej [7hab]. Ponadto, związki uwalniające CO różnią się między sobą właściwościami farmakokinetycznymi i w toku moich prac wykazałem, że różnice te istotnie wpływają na ich efekty farmakodynamiczne [4hab].

Najważniejsza z moich prac [4hab] wykazała, że decydująca dla wywołania korzystnych efektów CO jest odpowiednia ilość uwalnianego gazu oraz właściwa kinetyka jego uwalniania. Moje badania były pierwszymi badaniami *in vivo*, które jednoznacznie wykazały silne, zależne od dawki działanie hamujące CORM-3 i CORM-A1 na płytki zwierzęce [4hab]. Dodatkowo, w przeciwieństwie do związków uwalniających NO, związek uwalniający CO powoli (CORM-A1, $t_{1/2}=21$ min.) wykazał silniejsze działanie przeciwplatekcyjne *in vitro* oraz silniejsze działanie przeciwzakrzepowe *in vivo*, którym towarzyszy nieznaczne tylko rozszerzenie naczyń (*in vitro*) oraz obniżenie ciśnienia krwi (*in vivo*) i przejściowe zwiększenie stężenia COHb niż związek uwalniający CO szybko (CORM-3 $t_{1/2}=1$ min). Z drugiej strony publikacja ta dowodzi, że CO-RMs wykazują bardzo korzystne działanie



przeciwzkrzepowe w dawkach, które wywołują zaledwie słabe niekorzystne efekty hemodynamiczne [4hab]. Niestety, w przypadku CORM-3, użyte substancje nośnikowe i chelatujące również wykazywały nieznaczną aktywność farmakologiczną i/lub toksykologiczną, natomiast nie działa się to w przypadku CORM-A1. W publikacji [3hab] rozszerzyłem te wnioski o aspekt wpływu CO na fibrylizę. Zarówno bowiem badania własne, jaki i dane literaturowe wskazują na to, że donory CO zmniejszają stężenie inhibitora aktywatora fibrylizy (PAI-1), przez co promują fibrylizę [3hab]. Dzieje się to jednak tylko w warunkach *in vivo* i prawdopodobnie jest zależne od hamowania wydzielania PAI-1 z płytek krwi [3hab].

Dodatkowo, badając mechanizm działania CORM-s, wykazałem, że CORM-A1 hamuje również ludzkie płytki krwi w różnych układach eksperymentalnych *in vitro* (krew pełna, osocze bogato płytkowe, płytki płukane) [5hab]. W tej samej pracy dokonując porównania działania przeciwpłytkowego donorów CO i donorów NO wykazaliśmy, że donory CO działają słabiej, lecz dłużej.

Szerzej potencjał terapeutyczny CO-RMs w układzie sercowo naczyniowym omówiłem jako *invited speaker* podczas XVIIIth International Congress of the Polish Pharmacological Society; 23rd-25th May 2013, Kazimierz n/Wisłą. Tytuł wykładu: "Carbon monoxide – poison or therapeutic? Therapeutic potential of Carbon monOxide Releasing Molecules (CORM-s) in cardio-vascular system."

Moje badania nad nieorganicznymi donorami NO.

Od dekad azotany i azotyny nieorganiczne uważane były za stabilne produkty metabolizmu NO. Badania ostatnich lat pokazują jednak, że dzięki aktywności enzymów utleniających, zdolnych w warunkach hipoksji lub spadku pH pełnić funkcję redukcyjną, azotyny mogą być redukowane w organizmach ssaków do NO (tzw. przełączenie hipoksyjne) [2hab]. Źródłem azotynów w organizmie człowieka może być żywność, jak też mogą one powstawać z azotanów w śliniankach pod wpływem enzymów bakteryjnych [2hab]. Dane literaturowe szeroko, że zarówno u ludzi, jak i zwierząt azotany i azotyny powodują spadek ciśnienia krwi wskutek rozszerzenia naczyń zależnego od wytwarzania NO. Przy czym badania te koncentrowały się na efektach działania azotanów i azotynów w przewlekłych modelach podawania.



W toku moich prac [1hab, 2hab] udowodniłem, że azotyny nieorganiczne (NaNO_2) wykazują silne działanie przeciwzakrzepowe zależne od NO i hamowania płytek krwi przez NO. Efekt ten obserwowałem zarówno u myszy, jak i u szczurów, przy czym u szczurów wykazałem jednoznacznie, że w mechanizm przeciwzakrzepowego działania azotynów zaangażowana jest oksydoreduktaza ksantynowa (XOR), enzym który ulega przełączeniu hipoksyjnemu w warunkach zakrzepicy tętniczej [2hab]. Co ciekawe jednak, odkryłem że o ile krótkoterminowe (do 3 dni) podawanie azotynów u gryzoni laboratoryjnych hamuje zakrzepicę tętniczą, o tyle azotany po 3 dniach podawania nie wywołują żadnych efektów farmakologicznych, natomiast u ludzi azotany rozwijają swoją aktywność farmakologiczną już po pierwszej dawce. Dzięki prowadzonym przeze mnie badaniom wyjaśniliśmy, że ten pozornie nieoczekiwany brak działania azotanów u gryzoni laboratoryjnych wynika z braku odpowiedniej mikroflory bakteryjnej, która mogłaby redukować azotany do azotynów [1hab], gdyż w organizmach ssaków, tylko azotyny mogą być redukowane do NO. Odkrycie to stanowi bardzo ważny przyczynek praktyczny dla innych badaczy zajmujących się efektami farmakologicznymi azotanów i azotynów nieorganicznych u zwierząt.

Podsumowując, moje powyżej opisane odkrycia stanowią doskonały punkt wyjścia do tworzenia optymalnych struktur chemicznych obdarzonych silnym działaniem przeciwplatek i przeciwzakrzepowym przy zminimalizowanych działaniach hipotensyjnych i toksycznych. Tworzą też szansę odkrycia nieznanych dotychczas dróg farmakologicznego hamowania przebiegu procesu zakrzepowego, a tym samym dają podstawy do dalszych badań nad całkowicie nowymi lekami, skutecznymi w terapii najpoważniejszych powikłań schorzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu.



5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

5a. Osiągnięcia naukowo-badawcze przed uzyskaniem tytułu doktora

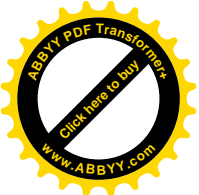
Ta część moich badań dotyczyła głównie układu renina-angiotensyna (RAS) i jego powiązań z regulacją hemostazy. Ważnym odkryciem jest to, że inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE-Is) zmniejszają całkowity potencjał koagulacyjny osocza i poprzez to zmniejszają krzepliwość krwi, niezależnie czy są to inhibitory typu „tkankowego” czy „osoczewego” [7]. Odkrycie to ma swoje odzwierciedlenie w efekcie przeciwwkrzepowym tych leków w warunkach *in vivo* [8-10]. Podobne efekty, lecz zależne zarówno od śródbłonna, jak i płytek krwi wykazywali antagoniści receptorów AT₁ dla angiotensyny II (Ang II) [11].

Powyższe odkrycia skłoniły mnie do zainteresowania się złożonością przemian peptydów angiotensynowych, co opisałem szczegółowo w pracach poglądowych [9,12]. W skrócie można stwierdzić, że prace te promują koncepcję odejścia od traktowania układu RAS jako prostego ciągu przemian enzymatycznych na rzecz dużej złożoności, autoregulacji, a przede wszystkim wielokierunkowości tego systemu. Konsekwentnie, owocem takiej logiki okazała się moja rozprawa doktorska pt.: „Badania nad nowym szlakiem syntezy Ang II w osoczu i płytkach krwi szczura”. W rozprawie tej opisałem swoje odkrycie dotyczące tego, że Ang II może powstawać nie tylko wskutek aktywności dwukarboksypeptydaz z Ang I, ale też dzięki aktywności monokarboksypeptydaz, z Ang-(1-9).

Dodatkowo, uczestniczyłem w pracach nad wpływem L-argininy na proces krzepnięcia krwi i funkcję śródbłonna i płytek krwi *in vivo* [13] oraz kwasu acetylosalicylowego (ASA) na fibrylizację [14].

5b. Osiągnięcia naukowo badawcze po uzyskaniu tytułu doktora

Po uzyskaniu tytułu doktora kontynuowałem badania nad układem RAS, zaś moje dalsze prace wykazały, że o ile *in vitro* Ang-(1-9) hamuje płytki krwi i krzepnięcie, o tyle *in vivo* wykazuje efekt przeciwny, co jest skutkiem jego konwersji do działającej prozakrzepowo Ang II [15]. Efekt ten manifestuje się m.in. zaburzeniami w układzie fibrylizacji [16]. Podsumowując, stwierdzić można, że moje badania nad układem RAS przyniosły dodatkową wiedzę zarówno o złożoności tego układu, jak



też wyjaśniły liczne, plejotropowe mechanizmy działania leków modulujących ten układ [9].

Dodatkowo, uczestniczyłem w pracach nad wpływem N-metylonikotynamidu [17, 18] oraz pochodnych trygoneliny [19] na procesy krzepnięcia krwi, i funkcję śródbłonna *in vivo* i płytek krwi. Jestem także współautorem patentu którego przedmiotem jest to, że nowa substancja, jaką jest azotan MNA ($MNANO_3$) wykazuje porównywalne działanie przeciwzakrzepowe do chlorku MNA ($MNACl$).

5c. Bieżąca aktywność naukowo-badawcza

Moja obecna aktywność naukowa dotyczy realizacji wielośrodowego, międzynarodowego projektu METHENDOPHA finansowanego w konkursie Strategmed1. Ze względu na zaangażowanie płytek krwi w procesie przerzutowania nowotworowego (tzw. zjawisko TCIPA/S, ang. *tumor cell induced platelet aggregation/secretion*), założeniem projektu jest wykazanie hamującego wpływu, terapii śródbłonkowej i przeciwplateletowej na przerzutowanie. Wyniki prowadzonych w ramach projektu badań przyczynią się do radykalnego zwiększenia skuteczności zwalczania nowotworów. W obecnym wczesnym etapie projektu koordynuję badania oceniające wpływ CO-RMs i innych substancji przeciwplateletowych na dynamiczną generację tromboksanu B_2 (TxB_2) przez płytki krwi w obecności przerzutujących i nieprzerzutujących komórek nowotworowych. koordynuję również badania przyżyciowe oceniające wpływ CO-RMs na osadzanie komórek nowotworowych w wątrobie w czasie rzeczywistym. Wstępne wyniki tych badań wydają się być bardzo obiecujące.

Uzyskane patenty:

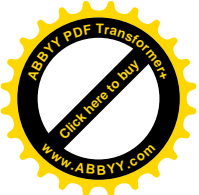
Patent krajowy i międzynarodowy: Pernak J, Walczak M, **Kramkowski K**, Chlopicki S.: 3-carbamoly-1-methylpyridinium nitrite, process for its preparation and its use. Wkład habilitanta: 25%.

Data zgłoszenia: 10-06-2014; numer zgłoszenia: SKMBT_C28014090111150.



Bibliografia

- 1hab. **Kramkowski K**, Leszczynska A, Przyborowski K, Proniewski B, Marcinczyk N, Rykaczewska U, Jarmoc D, Chabielska E, Chlopicki S. Short-term treatment with nitrate is not sufficient to induce in vivo anti-thrombotic effects in rats and mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2017; 390: 85-94.
- 2hab. **Kramkowski K**, Leszczynska A, Przyborowski K, Kaminski T, Rykaczewska U, Sitek B, Zakrzewska A, Proniewski B, Smolenski RT, Chabielska E, Buczek W, Chlopicki S. Role of xanthine oxidoreductase in the anti-thrombotic effects of nitrite in rats in vivo. *Platelets.* 2016; 27: 245-53.
- 3hab. **Kramkowski K**, Leszczynska A, Buczek W. Pharmacological modulation of fibrinolytic response - In vivo and in vitro studies. *Pharmacol Rep.* 2015; 67: 695-703.
- 4hab. **Kramkowski K**, Leszczynska A, Mogielnicki A, Chlopicki S, Fedorowicz A, Grochal E, Mann B, Brzoska T, Urano T, Motterlini R, Buczek W. Antithrombotic properties of water-soluble carbon monoxide-releasing molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32: 2149-57.
- 5hab. Chlopicki S, Lomnicka M, Fedorowicz A, Grochal E, **Kramkowski K**, Mogielnicki A, Buczek W, Motterlini R. Inhibition of platelet aggregation by carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs): comparison with NO donors. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2012; 385: 641-50.
- 6hab. **Kramkowski K**, Kramkowska M. Czad - wróg czy przyjaciel? *Farmacja Polska.* 2010; 66: 544-8. Praca poglądowa.
7. **Kramkowski K**, Mogielnicki A, Chabielska E, Cylwik D, Buczek W. The effect of 'tissue' and 'plasma' angiotensin converting enzyme inhibitors on overall haemostatic potentials in rats. *Thromb Res.* 2006; 117: 557-61.
8. Wojewódzka-Zelezniakowicz M, Chabielska E, Mogielnicki A, **Kramkowski K**, Karp A, Opadczuk A, Domaniewski T, Malinowska-Zaprzalka M, Buczek W. Antithrombotic effect of tissue and plasma type angiotensin converting enzyme inhibitors in experimental thrombosis in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57: 231-45.
9. Buczek W, **Kramkowski K**, Mogielnicki A. Are the endothelial mechanisms of ACE-Is already established? *Pharmacol Rep.* 2006; 58 Suppl:1 26-31. Review.
10. Wojewódzka-Zelezniakowicz M, Kisiel W, **Kramkowski K**, Gromotowicz-Poplawska A, Zakrzewska A, Stankiewicz A, Kolodziejczyk P, Szemraj J, Ladny JR, Chabielska E. Quinapril decreases antifibrinolytic and prooxidative potential of propofol in arterial thrombosis in hypertensive rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016; 17: 1470320316647239.
11. Kamińska M, Mogielnicki A, Stankiewicz A, **Kramkowski K**, Domaniewski T, Buczek W, Chabielska E. Angiotensin II via AT1 receptor accelerates arterial thrombosis in renovascular hypertensive rats. *J Physiol Pharmacol.* 2005; 56: 571-85.
12. **Kramkowski K**, Mogielnicki A, Buczek W. The physiological significance of the alternative pathways of angiotensin II production. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57: 529-39. Review.



13. Cylwik D, Mogielnicki A, **Kramkowski K**, Stokowski J, Buczek W. Antithrombotic effect of L-arginine in hypertensive rats. *J Physiol Pharmacol*. 2004; 55: 563-74.
14. Buczek W, Mogielnicki A, **Kramkowski K**, Chabielska E. Aspirin and the fibrinolytic response. *Thromb Res*. 2003; 110: 331-4. Review.
15. **Kramkowski K**, Mogielnicki A, Leszczynska A, Buczek W. Angiotensin-(1-9), the product of angiotensin I conversion in platelets, enhances arterial thrombosis in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2010; 61: 317-24.
16. Mogielnicki A, **Kramkowski K**, Hermanowicz JM, Leszczynska A, Przyborowski K, Buczek W. Angiotensin-(1-9) enhances stasis-induced venous thrombosis in the rat because of the impairment of fibrinolysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2014; 15: 13-21.
17. Mogielnicki A, **Kramkowski K**, Hermanowicz JM, Buczek W. N-methylnicotinamide failed to induce endothelial prostacyclin release in perfused rat hindquarters. *Pharmacol Rep*. 2008; 60: 1025-9.
18. Mogielnicki A, **Kramkowski K**, Pietrzak L, Buczek W. N-methylnicotinamide inhibits arterial thrombosis in hypertensive rats. *J Physiol Pharmacol*. 2007; 58: 515-27.
19. Kalaska B, Piotrowski L, Leszczynska A, Michalowski B, **Kramkowski K**, Kaminski T, Adamus J, Marcinek A, Gebicki J, Mogielnicki A, Buczek W. Antithrombotic effects of pyridinium compounds formed from trigonelline upon coffee roasting. *J Agric Food Chem*. 2014; 62: 2853-60.



Kierowanie międzynarodowymi i krajowymi projektami badawczymi

a. projekty międzynarodowe:

2014-2017 Projekt międzynarodowy: „*Badanie przeciwplatek i przeciwzakrzepowego działania nowych związków uwalniających tlenek węgla.*” Grant NCN przyznany w konkursie **HARMONIA 4** (nr. 2013/08/M/NZ7/01034) w ramach współpracy międzynarodowej nawiązanej bezpośrednio z partnerem lub partnerami z zagranicznych instytucji naukowych. Koordinator zadań wykonywanych przez Zespół Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

2015-2018 Projekt międzynarodowy: „*Farmakoterapia śródbłonna naczyniowego i aktywacji płytek krwi zależna od prostacykliny, tlenku azotu i tlenku węgla - nowa strategia w zapobieganiu przerzutowości nowotworowej*” (akronim: METHENDOPHA, nr.: Strategmed 1/233226/2015) w konkursie NCBiR **STRATEGMED 1** (na lata 2015-2018). Koordinator zadań wykonywanych przez Zespół Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

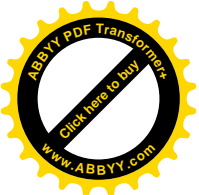
b. projekty krajowe:

2010 Kierownik projektu statutowego UMwB: „*Ocena prozakrzepowego mechanizmu działania angiotensyny-(1-9) w zakrzepicy żyłnej u szczura*”.

2015 Kierownik projektu statutowego UMwB: „*Udział oksydoreduktazy ksantynowej (XOR) w mechanizmie przeciwzakrzepowego działania azotynów.*”

2016 Kierownik projektu statutowego UMwB: „*Ocena udziału płytek krwi w mechanizmie prozakrzepowego działania aldosteronu metodą konfokalnej mikroskopii przyżyciowej w modelu zakrzepicy indukowanej laserem u myszy.*”

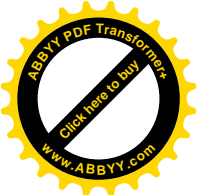
2017 Kierownik projektu statutowego UMwB: „*Badanie przeciwzakrzepowego*”



działania nowych związków uwalniających tlenek węgla (CO)."

Udział w projektach badawczych krajowych:

- 2004 Główny wykonawca projektu statutowego nr 3-11945 F pt.: „Ocena fibrynolitycznej aktywności inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę”.
- 2004-2007 Główny wykonawca **projektu KBN** realizowanego wielośrodkiem pt.: „Potencjał terapeutyczny pochodnych nikotynamidu w świetle zależnego od struktury chemicznej ich działania na śródbłonek naczyniowy”.
- 2006-2009 Główny wykonawca **grantu KBN** pt.: „Szlaki syntezy i degradacji angiotensyny-(1-9) w osoczu i płytkach krwi oraz ocena jej roli w regulacji funkcji układu krążenia i hemostazy”.
- 2009-2012 Główny wykonawca **grantu MNiSW** pt.: „Ocena przeciwzakrzepowych, przeciwplatekcyjnych oraz hemodynamicznych właściwości nowych substancji uwalniających tlenek węgla w modelu eksperymentalnej zakrzepicy tętniczej.”
- 2010- 2015 Wykonawca zadania nr 13: *Badanie przeciwzakrzepowych właściwości związków o działaniu śródbłonkowym w nowoczesnych modelach zakrzepicy tętniczej in vivo w ramach PROGRAMU BADAWCZEGO STRATEGICZNEGO ROZWOJU PROJEKTU JCET: Śródbłonek naczyniowy w chorobach cywilizacyjnych: od badań poznawczych do oferty innowacyjnego leku o działaniu śródbłonkowym. Grant Unii Europejskiej, nr POIG.01.01.02-00-069/09-00.*
- 2015 Wykonawca projektu statutowego UMwB pt.: „Rola aldosteronu w dysfunkcji śródbłonka naczyniowego w warunkach hiperglikemii. Badania w modelu in vitro.”
- 2016 Wykonawca projektu statutowego UMwB pt.: „Ekspresja receptorów mineralokortykosteroidowych w układzie sercowo-naczyniowym szczura.”

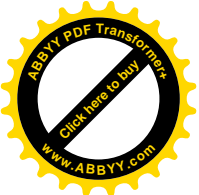


- 2016 Wykonawca projektu statutowego UMwB pt.: *„Rola aldosteronu w dysfunkcji śródbłonna naczyniowego w warunkach hiperglikemii. Badania w modelu in vitro.”*
- 2016 Wykonawca projektu statutowego UMwB pt.: *„Ekspresja receptorów mineralokortykoidowych w układzie sercowo-naczyniowym szczura.”*
- 2016-2017 Opiekun naukowy projektu „Student’s KNOW” z dotacji projakościowej KNOW (Krajowy Naukowy Ośrodek Wiedzący 2012-2017): mgr Dominika Katarzyna Jarmoc, student Studiów Doktoranckich UMwB: *„Właściwości przeciwplatekcyjne i przeciwnowotworowe donorów zredukowanej postaci tlenku azotu (HNO)”* Projekt nr 210/KNOW/16.
- 2016-2017 Opiekun naukowy projektu „Student’s KNOW” z dotacji projakościowej KNOW (Krajowy Naukowy Ośrodek Wiedzący 2012-2017): mgr Przemysław Czajkowski: *„Ocena przeciwzakrzepowego działania karwedilolu w modelu zakrzepicy tętniczej indukowanej laserem u myszy.”* Projekt nr. 213/KNOW/16.



Nagrody i wyróżnienia:

- 2004 Zespołowa **Nagroda Naukowa I Stopnia Rektora AMB** za osiągnięcia naukowe.
- 2006 Zespołowa **Nagroda Naukowa Ministra Nauki i Informatyzacji** za osiągnięcia naukowe.
- 2007 Zespołowa **Nagroda Naukowa II Stopnia Rektora AMB** za osiągnięcia naukowe.
- 2007 **Indywidualne wyróżnienie/nagroda pieniężna** podczas konferencji: *XXIst Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis*. Genewa.
- 2008 Zespołowa **Nagroda Naukowa I Stopnia JM Rektora UMwB** za osiągnięcia naukowe.
- 2010 **Stypendium naukowe** w konkursie dla młodych doktorów w ramach projektu „Wyższa jakość kształcenia kluczem do rozwoju Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku”.
- 2012 **Nagroda Naukowa I Stopnia JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**
- 2014 Cleveland, Ohio, USA: **Wybór drogą konkursu** do prezentacji ustnej w **prestżowej sesji “HOT-TOPIC”** referatu pt: “XOR involvement in anti-thrombotic and anti-platelet effects of nitrites”, podczas wspólnej konferencji 3 zagranicznych towarzystw naukowych: 8th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide; 6th International Meeting on the role of Nitrite and Nitrate in Physiology, Pathophysiology, and Therapeutics Meeting; Annual Meeting of the Canadian Nitric Oxide Society.
- 2014 Stypendium Fundacji **Jagiellonian Medical Research Centre (JMRC)** dla wybitnych młodych naukowców.
- 2015 **Nagroda JM Rektora Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku** za uzyskanie grantów badawczych.



Funkcje pełnione w towarzystwach o charakterze naukowym

- Od 2014 Członek Zarządu Uzupełniającego (Substitut Management Commette) Europejskiej Sieci Przekazników Gazowych (European Network of Gasotransmitters, ENOG), <http://www.gasotransmitters.eu/>.
- Od 2015 Członek Zarządu Sekcji Kardiologii Eksperymentalnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.
- Od 2016 Członek regularny Polskiego Towarzystwa Nauk o Zwierzętach Laboratoryjnych (PoLASA).
- 2017 Udział w spotkaniach Narodowego Kongresu Nauki.


ADJUNKT
Samodzielnej Pracowni Biofarmacji
Dr n. farm. Jacek Karol Krątkowski

