

ผลของพิษงูเห่า และส่วนสกัดที่เป็นพิษต่อหัวใจ

ต่อการทำงานของไตในสุนัขที่สลบ

นางสาว ประทานพร จ้วนนุสรณ์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สหสาขาวิชาสรีรวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2539

ISBN 974-633-920-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**EFFECTS OF COBRA (Naja naja kaouthia) VENOM AND
ITS CARDIOTOXIC FRACTION ON RENAL FUNCTIONS
IN ANAESTHETIZED DOGS**



Miss Pratanporn Chua-anusorn

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science**

Inter-Department of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1996

ISBN 974-633-920-6

Thesis title **Effects of cobra (Naja naja kaouthia) venom and its
cardiotoxic fraction on renal functions in anaesthetized
dogs**

By **Miss Pratanporn Chua-anusorn**

Inter-Department **Physiology**

Thesis Advisor **Professor Narongsak Chaiyabutr, Ph.D.**

Thesis Co-Advisor **Professor Visith Sitprija, Ph.D.**

**Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial
Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.**

Santi Thoongsuwan.....**Dean of Graduate School**
(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

Bungorn Chomdej.....**Chairman**
(Associate Professor Bungorn Chomdej, Ph.D.)

Narongsak Chaiyabutr.....**Thesis Advisor**
(Professor Narongsak Chaiyabutr, Ph.D.)

Visith Sitprija.....**Thesis Co-Advisor**
(Professor Visith Sitprija, Ph.D.)

Ratree Sudsuang.....**Member**
(Professor Ratree Sudsuang, Ph. D.)

Choogiart Sucanthapree.....**Member**
(Assistant Professor Choogiart Sucanthapree, Ph.D.)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ประทานพร จั่วอนุสรณ์ : ผลของพิษงูเห่าและส่วนสกัดที่เป็นพิษต่อหัวใจต่อการทำงานของไตในสุนัขที่สลบ (EFFECTS OF COBRA (*Naja naja kaouthia*) VENOM AND ITS CARDIOTOXIC FRACTION ON RENAL FUNCTIONS IN ANAESTHETIZED DOGS) อ. ที่ปรึกษา : ศ.น.สพ.ดร. ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร และ ศ.นพ.ดร. วิศิษฎ์ สิตปรีชา, 87 หน้า. ISBN 974-633-920-6

การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของพิษงูเห่าและส่วนสกัดที่เป็นพิษต่อหัวใจต่อการทำงานของไตและระบบไหลเวียนเลือดในสุนัขที่ให้อาสาสลบ โดยแบ่งสุนัขทดลองออกเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มสุนัขที่ได้รับการฉีดพิษงูเห่าเข้าทางหลอดเลือดดำในขนาด 250 ไมโครกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว กลุ่มที่ 3 เป็นกลุ่มสุนัขที่ได้รับยาเวอร์ราพามิลในขนาด 6 ไมโครกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว/นาที่ อย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำก่อนฉีดพิษงูเห่าในขนาดเดียวกับกลุ่มที่ 2 กลุ่มที่ 4 เป็นกลุ่มสุนัขที่ได้รับการฉีดส่วนสกัดที่เป็นพิษต่อหัวใจ (ส่วนที่ 13) ทางหลอดเลือดดำในขนาด 1.05 มิลลิกรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว กลุ่มที่ 5 เป็นกลุ่มสุนัขที่ได้รับยาเวอร์ราพามิลอย่างต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำก่อนฉีดส่วนสกัดที่เป็นพิษต่อหัวใจในขนาดเดียวกับกลุ่มที่ 4 สุนัขทดลองทั้ง 5 กลุ่มถูกวัดการทำงานของไตรวมทั้งการทำงานของระบบหัวใจ และไหลเวียนเลือดในระยะก่อนฉีดพิษงู และภายหลังฉีดพิษงูเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ในช่วงสุดท้ายของการทดลองนำไตของสัตว์ทดลองมาวัดการทำงานของเอนไซม์ไอโซเดียม-โปแตสเซียมอดีโนซีนไตรฟอสเฟตส จากการศึกษาทดลองพบว่าภายหลังฉีดพิษงูความดันเลือดแดงในกลุ่มที่ 2 กลุ่มที่ 3 และกลุ่มที่ 4 ลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 15 นาที ($P < 0.05$) หลังจากนั้นจึงค่อยกลับเข้าใกล้ระดับควบคุมในเวลา 60 นาที ในกลุ่มที่ 3 และ กลุ่มที่ 5 พบว่าภายหลังการฉีดพิษงูเป็นเวลา 30 นาที ปริมาตรเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจภายใน 1 นาทีลดลง ($P < 0.05$) ความต้านทานรวมในหลอดเลือดส่วนปลายในกลุ่มที่ได้รับยาเวอร์ราพามิลเพิ่มขึ้นในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้รับยาเวอร์ราพามิลลดลงหลังจากฉีดพิษงู อัตราการไหลเวียนของเลือดผ่านไต และอัตราการกรองของไตลดลงในสัตว์ทดลองทุกกลุ่มที่ได้รับพิษงู อัตราส่วนการกรองต่อพลาสมาไม่เปลี่ยนแปลง ขณะที่ความต้านทานรวมของหลอดเลือดที่ไตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น หลังการฉีดพิษงูอัตราส่วนการขับทิ้งต่ออัตราการกรองของไอโซเดียม โปแตสเซียม และคลอไรด์เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ 4 และการขับทิ้งของน้ำเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามยังพบว่าพิษงูเห่าและส่วนสกัดที่เป็นพิษต่อหัวใจมีผลยับยั้งต่อการทำงานของเอนไซม์ไอโซเดียม-โปแตสเซียมอดีโนซีนไตรฟอสเฟตสของเนื้อเยื่อไตอย่างเด่นชัดในกลุ่มที่ 2 และกลุ่มที่ 4 ($P < 0.05$)

จากการทดลองครั้งนี้สรุปได้ว่า พิษงูเห่าจะมีผลต่อระบบไหลเวียนเลือด โดยทำให้เกิดการลดลงของความดันเลือดแดงซึ่งจะมีผลต่อระบบไหลเวียนเลือดภายในไต ซึ่งอาจผ่านทางกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกเพื่อรักษาความดันเลือดแดงให้อยู่ในระดับปกติ ส่วนสกัดที่เป็นพิษต่อหัวใจอาจจะมีผลต่อการทำงานของท่อไต และทำให้เกิดภาวะกรดเกินในร่างกาย โดยโปแตสเซียมอาจจะแย่งกับโปรตอนในการขับทิ้งทำให้ความเข้มข้นของโปแตสเซียมในพลาสมาเพิ่มขึ้นในขณะที่เกิดภาวะกรดเกิน

ภาควิชา..... สหสาขาวิชา.....
สาขาวิชา..... สรีรวิทยา.....
ปีการศึกษา..... 2538.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

C545520 : MAJOR PHYSIOLOGY

KEY WORD : COBRA VENOM / CARDIOTOXIC FRACTION / RENAL FUNCTIONS / GENERAL CIRCULATION / ANAESTHETIZED DOGS

PRATANPORN CHUA-ANUSORN : EFFECTS OF COBRA (*Naja naja kaouthia*) VENOM AND ITS CARDIOTOXIC FRACTION ON RENAL FUNCTIONS IN ANAESTHETIZED DOGS.
THESIS ADVISOR : PROF.NARONGSAK CHAIYABUTR, Ph.D. AND PROF. VISITH SITPRIJA, Ph.D. 87 pp. ISBN 974-633-920-6

This investigation was performed to study the effects of cobra venom and its cardiotoxic fraction on renal functions and general circulation in anaesthetized dogs. The animals were divided into 5 groups. Group I, normal animals were used as a control group. Group II, animals were given intravenously injection of cobra venom at a dose 250 mg/kg.bw. Group III, animals were pretreated with verapamil at a dose 6 µg/kg.bw./min before crude cobra venom injection as in group II. Group IV, animals were injected intravenously with cardiotoxic fraction XIII of the cobra venom at a dose 1.05 mg/kg.bw. Group V, animals were pretreated with verapamil at the same dose of group III before cardiotoxic fraction injected as in group IV. Renal function and general circulation were measured at 1 hour after envenomation. At the end of experiments, the kidney was removed for determination of Na⁺-K⁺ ATPase activity. After animals in group II, group III and group IV were injected cobra venom intravenously, a marked initial reduction in mean arterial pressure (MAP) at the first 15 minutes after envenomation occurred (P<0.05). And then MAP gradually increased to the control level within 60 minutes. In group III and group V, cardiac output decreased at 30 minutes after envenomation (P<0.05). After 30 minutes of cobra venom administration, total peripheral resistance in animals pretreated with verapamil increased whereas it decreased in envenomized, normal animals. All groups of animals given the venom showed decreases in effective renal plasma flow, effective renal blood flow and glomerular filtration rate. There was no alteration in filtration fraction while renal vascular resistance increased slightly. The fractional excretion of sodium, potassium and chloride increased in group IV animals whereas fractional water excretion increased after envenomation. However, it has been found that crude cobra venom and its cardiotoxic fraction could inhibit Na⁺-K⁺ ATPase activity of renal tissue especially in group II and group IV (P<0.05).

These results may conclude that cobra venom produce hypotension which can affect the change in renal hemodynamics. The mechanism of the action seem to be mediated by stimulation of sympathetic activity to maintain arterial blood pressure. Cardiotoxic fraction can alter the renal tubular function. Acidosis may be induced by cardiotoxic fraction. Potassium ion may compete with proton secretion resulting on increase in plasma potassium concentration during acidosis.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา สหสาขาวิชา สรีรวิทยา
สาขาวิชา สรีรวิทยา
ปีการศึกษา 2538

ลายมือชื่อนิสิต *Asst. Asst.*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *Pratanporn Chua-Anusorn*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม *Visith Sitprija*

ACKNOWLEDGEMENT



I would like to express my deep gratitude to my advisor, Professor Dr. Narongsak Chaiyabutr, and my co-advisor, Professor Dr. Visith Sitprija for their helpful consultation and guidance me to carry out the laboratory.

My thanks also express to the thesis committee of Inter-Department of Physiology, Graduate School, Chulalongkorn University.

I am grateful to the Queen Soavabha Memorial Institute, Thai red cross for providing cobra venom.

My warmest Thanks must go to Mr. Suwanakiet Sawangkoon for his kindly suggestion about electrocardiogram.

My sincere and warm appreciation is expressed to Miss Siripen Komolvanich, teachers and all the staffs of Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University for their kindness and provision of the facilities used in experimental works and laboratory technique.

I am also indebted to all experimental dogs for their sacrifice which bring me to succeed in my study.

Financial support by the research grant from the Graduate School, Chulalongkorn university is acknowledged.

Finally, I would like to express my extreme gratitude to my parents for their kind encouragement throughout the entire period of study. My depth to them cannot be expressed adequately.

TABLE OF CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	v
ACKNOWLEDGEMENT	vi
TABLE OF CONTENTS	vii
LIST OF TABLES	ix
LIST OF FIGURES	xi
ABBREVIATION	xv
CHAPTER	
I. INTRODUCTION AND AIMS	1
II. BACKGROUND INFORMATION	
1. Cobra Venom	3
2. Action on the Heart of Cobra Venom	4
3. Hemodynamic Effects	6
4. Cardiotoxin	8
5. Calcium Ion Channels	10
6. Na ⁺ -K ⁺ ATPase	11
III. MATERIAL AND METHODS	
1. Animal Preparation	13
2. Experimental Protocol	14
3. Isolation of Plasma Membrane from the Kidney	18
4. Determination of Cardiac Output	18
5. Determination of Blood and Urine Samples	19
6. Determination of Na ⁺ -K ⁺ ATPase Activity	19
7. Titration of Weak Acid with Strong Base Procedure	20
8. Calculation	21
9. Statistical Analysis	21

IV. RESULTS	
1. Effects of Cobra Venom on General Circulation	22
2. Effects of Cobra Venom on the heart	36
3. Effects of Cobra Venom on Renal Hemodynamics	36
4. Effects of Cobra Venom on Urinary Electrolytes Excretion	45
5. Effects of Cobra Venom on Urinary Acid-Base Excretion ..	58
6. Effects of Cobra Venom on Urinary Water Excretion	66
7. Effects of Cobra Venom on Na ⁺ -K ⁺ ATPase Activity	67
V. DISCUSSION	75
REFERENCES	80
BIOGRAPHY	84



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table	Page
1. Changes in mean arterial blood pressure, pulse pressure, heart rate, respiratory rate, packed cell volume, cardiac output, stroke volume and total peripheral resistance in control dog.....	25
2. Changes in mean arterial blood pressure , pulse pressure and heart rate in response to crude cobra venom and/or its carditoxic fraction administration in four groups	26
3. Changes in respiratory rate, and packed cell volume in response to crude cobra venom and/or its carditoxic fraction administration in four groups	27
4. Changes in cardiac output, stroke volume, and total peripheral resistance in response to crude cobra venom and/or its carditoxic fraction administration in four groups	28
5. Changes in urine flow rate, glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, effective renal blood flow, filtration fraction, renal vascular resistance in control dogs	39
6. Changes in urine flow rate, glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and effective renal blood flow in response to crude cobra venom and/or its cardiotoxic fraction administration in four groups	40
7. Changes in filtration fraction and renal vascular resistance in response to crude cobra venom and/or its carditoxic fraction administration in four groups	41
8. Changes in electrolyte excretion in control dogs	48
9. Changes in sodium excretion in response to crude cobra venom and/or its cardiotoxic fraction administration in four groups	49
10. Changes in potassium excretion in response to crude cobra venom and/or its cardiotoxic fraction administration in four groups	50

10. Changes in potassium excretion in response to crude cobra venom and/or its cardiotoxic fraction administration in four groups	50
11. Change in chloride excretion in response to crude cobra venom and/or its cardiotoxic fraction administration in four groups	51
12. Changes in blood pH, urine pH, blood bicarbonate concentration, urinary titratable acid excretion, urinary ammonium excretion and urinary acid excretion in control dogs	60
13. Changes in blood pH, urine pH and blood bicarbonate concentration in response to crude cobra venom and/or its cardiotoxic fraction administration in four groups	61
14. Changes in urinary titratable acid excretion, urinary ammonium excretion and urinary acid excretion in response to crude cobra venom and/or its cardiotoxic fraction administration in four groups	62
15. Changes in plasma osmolarity, osmolar clearance, urinary osmolarity excretion, free water clearance and fractional water excretion in control dogs	68
16. Changes in plasma osmolarity, osmolar clearance and urinary osmolarity excretion in response to crude cobra venom and/or its cardiotoxic fraction administration in four groups	69
17. Changes in free water clearance and fractional water excretion in response to crude cobra venom and/or its cardiotoxic fraction administration in four groups	70
18. Changes in $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase activity in response to crude cobra venom and/or its cardiotoxic fraction administration in five groups	74

LIST OF FIGURES

Figure	Page
A. Scheme of experiment	16
B. Diagrammatic illustration of experimental protocols	17
1. Change in blood pressure in response to crude cobra venom (CV) alone (panel a.) and pretreated intravenous infusion with verapamil (Ver) (panel b.)	29
2. Change in blood pressure in response to cardiotoxic fraction (CTX) alone (panel a.) and pretreated intravenous infusion with verapamil (Ver) (panel b.)	30
3. Percentage changes in mean arterial blood pressure (MAP) (a.) and pulse pressure (PP) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver)	31
4. Percentage changes in heart rate (HR) (a.) and respiratory rate (RR) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver)	32
5. Percentage changes in packed cell volume (PCV) (a.) and total peripheral resistance (TPR) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver)	33
6. Percentage changes in cardiac output (CO) (a.) and stroke volume (SV) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver)	34
7. Electrocardiogram of dogs after cobra venom administration	35
8. Percentage changes in urine flow rate (V) (a.) and glomerular filtration rate (GFR) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic	

- fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 42
9. Percentage changes in effective renal plasma flow (ERPF) (a.) and effective renal blood flow (ERBF) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 43
10. Percentage changes in filtration fraction (FF) (a.) and renal vascular resistance (RVR) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 44
11. Percentage changes in plasma sodium concentration (P_{Na}) (a.) and filtered load of sodium ($GFR \times P_{Na}$) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 52
12. Percentage changes in urinary sodium excretion ($U_{Na}V$) (a.) and fractional excretion of sodium (FE_{Na}) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 53
13. Percentage changes in plasma potassium concentration (P_K) (a.) and filtered load of potassium ($GFR \times P_K$) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 54
14. Percentage changes in urinary potassium excretion (U_KV) (a.) and fractional excretion of potassium (FE_K) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 55
15. Percentage changes in plasma chloride concentration (P_{Cl}) (a.) and filtered load of chloride ($GFR \times P_{Cl}$) (b.) in response to crude cobra venom (CV)

- and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 56
16. Percentage changes in urinary chloride excretion ($U_{Cl}V$) (a.) and fractional excretion of chloride (FE_{Cl}) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 57
17. Percentage changes in blood pH (a.) and blood bicarbonate concentration ($B_{HCO_3^-}$) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 63
18. Percentage changes in urinary titratable acid excretion ($U_{TA}V$) (a.) and urinary ammonium excretion ($U_{NH_4^+}V$) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 64
19. Percentage changes in urine pH (a.) and urinary acid excretion (UAE) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 65
20. Percentage changes in plasma osmolarity (P_{osm}) (a.) and urinary osmolarity excretion ($U_{osm}V$) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 71
21. Percentage changes in osmolar clearance (C_{osm}) (a.) and free water clearance (C_{H_2O}) (b.) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or verapamil (Ver) 72
22. Percentage changes in fractional water excretion (V/GFR) in response to crude cobra venom (CV) and/or its cardiotoxic fraction (CTX) and

pretreated intravenous infusion with normal saline solution (NSS) and/or
verapamil (Ver) 73



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABBREVIATION

ATP	= Adenosine triphosphate
B	= Blood
C	= Clearance
C_{H_2O}	= Free water clearance
CO	= Cardiac output
CTX	= Cardiotoxic fraction of cobra venom
CV	= Cobra venom
ERBF	= Effective renal blood flow
ERPF	= Effective renal plasma flow
FE_e	= Fractional excretion of electrolyte
FF	= Filtration fraction
GFR	= Glomerular filtration rate
$GFR \times P_e$	= Filtered load of electrolyte
HR	= Heart rate
In	= Inulin
IV	= Intravenous infusion
kg.bw.	= Kilogram of body weight
MAP	= Mean arterial blood pressure
NH_4^+	= Ammonium
NSS	= Normal saline solution
Osm	= Osmolarity

P	= Plasma
PAH	= p-aminohippuric acid
PCV	= Packed cell volume
P_d	= Diastolic blood pressure
P_s	= Systolic blood pressure
RR	= Respiratory rate
RVR	= Renal vascular resistance
SV	= Stroke volume
TA	= Titratable acid
TPR	= Total peripheral resistance
U	= Urine
UAE	= Urinary acid excretion
UV	= Urinary excretion
V	= Urine flow rate
V/GFR	= Fractional water excretion
Ver	= Verapamil

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย