Veel suutis Wolter von Plettenberg Vene hädaohu ära hoida, lüües Ivan III vägesid 27. augustil 1501. a. Seritsa jõel ja ristiülendamis-päeval 1502. a. Smolina järve ääres, kuid venelased olid 1501. a. novembrikuus Tartu piiskopkonda sisse tungides selle hirmsasti ära laastanud ja hulga talupoegi vangi viinud. Välise abi ärajäämisel ja sisemise toetuse puudusel tegi Plettenberg venelastega 1503. a. Novgorodis vaherahu. Vene hädaoht kestis aga edasi, ja sai seda ähvardavamaks, et sees üksmeel puudus; sõnakuulmatud ja vägivaldsed vasallid kiskusid kord-korralt ikka enam ja enam võimu eneste kätte. Vasallide võimu kasvamisega halvenes jälle talupoegade seisukord. Talupojad orjastati täiesti. Veel enam segadust maa ellu tõi reformatsioon, mis peaasjalikult eriti linnades vastukaja leidis. Talupoegi puudutas uus usuline liikumine ladvikult: nad olid sotsiaalses viletsuses ja puudusid rahvakeele mõistjad, uue usu vaimustatud kuulutajad.

Vene sõjast Plettenbergi ajal kuni Vene sõja alguseni a. 1558 maitsis maa mõnikümmend aastat rahu. Rahuajal tekkinud jõukusest said kasu peaasjaliselt aga eesõigustatud seisused, kelle kõlblise elu langemisele see aga veel enam kaasa aitas.

Äärmise viletsuse tõi kaasa Vene sõda. 1558. a. jaanuaris tungisid venelased peale. Tartu kubises põgenejaist, kuna paljud linna müüride taha jäid, linnas varjupaika ei leidnud. Iseäranis kannatasid selle all kaitseta talupojad, kes kindlusekraavidel ja linna ümbruses talvekülma käes hukkusid. Esimesele venelaste sõjakäigule järgnes veel samal aastal, kesksuvel, teine, mis Tartu piiskopkonna ja Tartu linna saatuse seekord otsustas. Märtsikuus kokkutulnud Liivimaa üld-maapäeval kõneldi enam sellest, kuidas Ivani käest vaherahu osta, kui sellest, kuidas maad kaitsta. Ka nüüd ei ole maal üksmeelt, puudub seisustel ühine talitus ja huvi maa kaitse vastu. Samal ajal, kui Võnnus raha kokku aetakse, et tsaar Ivanilt vaherahu osta, peab Tartu piiskopp Hermann läbirääkimisi eraldi venelastega ja rikub sellega lootust selgi viisil vaherahu saada. Teisel venelaste sõjaretkel 1558. a. vallutavad venelased maa idaosa kindlused, 11. mail Narva. Ordumeister Fürstenberg, kes Kirepis ordu käskijaid asjata appi ootab, ei suuda päästa abivägedega Vastseliina, mille komandant Jürgen Üxküll abi ärajäämisel sunnitud on lossi venelastele alla andma. Fürstenberg taganeb Vene vägede eest Valka, sealt Võndu; ordus eneses pääseb võimule Poola partei, kes Fürstenbergile koadjuutoriks Gotthard Kettleri valib. See kõik ei mõju aga kaasa Tartu piiskopkonna kaitsmiseks. Venelased võtavad 5. ja 6. juulil Kastre, piiravad Tartut, mille kindlustused puudulikud ja kus laske- ja toidumoona vähepoole. Linnas eneses puudub kokkukõla ja leplik meeleolu; äraandlikult pannakse ühes linna tornis alla-andmise märgina kübar välja. Tõusnud segaduses kapituleerub piiskopp. 19. juulil tulevad venelased Peeter Šuiski juhatusel linna. 1559. a. septembrikuus tagandatakse ametist Fürstenberg, kes abilootused Taani peale pannud, ja asemele saab Gotthard Kettler. Tartu piiskopkonna vabastamiseks Vene võimu